



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7,00 €

Vol 29 • Nº1
Janeiro/Março 2004

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

Paulo Clemente Coelho

Editores Associados (Associated Editors)

Herberto Jesus	Margarida Mateus
Lucia Costa	M ^a José Parreira
Luís Maurício	Carlos Rosa
Paulo Reis	Anabela Cardoso

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Graciela Alarcon (E.U.A.)	Alfonse Masi (E.U.A.)
Donato Alarcón-Segovia (México)	Daniel McCarthy (E.U.A.)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Oswaldo Messina (Argentina)
Jaime C. Branco (Portugal)	Eliseo Pascual (Espanha)
Gerd Burmester (Alemanha)	Michele Petri (E.U.A.)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
Maurizio Cutolo (Itália)	Michel Revel (França)
J. Dequeker (Bélgica)	Piet Van Riel (Holanda)
Maxime Dougados (França)	Laurence Rubin (Canadá)
Marcos Bosi Ferraz (Brasil)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Dafna Gladman (E.U.A.)	Joseph Smolen (Áustria)
Juan Gomez-Reino (Espanha)	Tim Spector (Reino Unido)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Maria Odete Hilário (Brasil)	Auli Toivanen (Finlândia)
David Isenberg (Reino Unido)	António Lopes Vaz (Portugal)
Joachim Kalden (Alemanha)	António Carlos Ximenes (Brasil)
Thore Kvien (Noruega)	Hasan Yazici (Turquia)
Rashid Luqmani (Reino Unido)	

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

Administração e Edição

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4^o B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

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

Registo

Inscrita no I.C.S. com o n.º 101.897

Depósito Legal: 86.955/95

ISSN: 0303-464X

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e

Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142
Fax: 214 121 146

Seleção de Cor,

Fotolito e Montagem

Alteração - Artes Gráficas, Lda.
Rua Actriz Maria Matos, Armazém 58
Apartado 242 • 2796-903 Linda-a-Velha
Tel: 214 53 400 • Fax: 214 153 407

Impressão e Acabamento

Europam - Estr. Lisboa-Sintra, km 14
2726-901 Mem Martins

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade: Publicação Trimestral



DIRECÇÃO

Presidente	Prof. Jaime da Cunha Branco	Tesoureiro		Dr.ª Maria José Santos
Vice-Presidente	Prof. José António P. Silva	Vogal Região	Sul	Dr.ª Manuela Costa
Vice-Presidente	Dr. Augusto Faustino		Centro	Dr. Luís Sousa Inês
Sec. Geral	Dr.ª Helena Canhão		Norte	Prof. F. Simões Ventura
Sec. Adjunto	Dr. Paulo Coelho		Ilhas	Dr. Herberto Jesus

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. A. Aroso Dias
Secretário	Dr. Adriano Moreira Neto
Vogal	Dr.ª Anabela Cardoso Pinto Silva

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr.ª Maria Eugénia Simões
Relator	Dr.ª Carmo Afonso
Vogal	Dr. Luís Maurício

PRESIDENTE ELEITO

Prof. Domingos Araújo

CONSELHO CIENTÍFICO

ANATOMIA PATOLÓGICA	Prof.ª Odete Almeida	MEDICINA INTERNA	Dr. Álvaro Carvalho
BIOQUÍMICA	Prof. J. Martins Silva	MEDICINA TRABALHO	Prof. António Sousa Uva
CARDIOLOGIA	Prof. J. Martins Correia	NEFROLOGIA	Prof. José Barbas
DERMATOLOGIA	Prof. Guerra Rodrigo	NEUROCIRURGIA	Prof. António Trindade
ENDOCRINOLOGIA	Prof. A. Galvão Teles	NEUROLOGIA	Prof.ª Teresa Paiva
FISIOPATOLOGIA	Prof. António Bentes	OFTALMOLOGIA	Prof. Castanheira Diniz
GASTROENTEROLOGIA	Prof. Guilherme Peixe	ORTOPEDIA	Prof. J. Salis Amaral
GINECOL/OBSTETRÍCIA	Prof. Martinez Oliveira	PATOLOGIA CLÍNICA	Prof. J. Germano Sousa
HEMATOLOGIA	Prof. António Parreira	PEDIATRIA	Dr.ª Maria José Vieira
IMUNOLOGIA	Prof. António Coutinho	PNEUMOLOGIA	Prof. Carlos Robalo Cordeiro
INFECCIOLOGIA	Prof.ª Emília Valadas	PSIQUIATRIA	Prof. Manuel Quartilho
MEDICINA FAMILIAR	Prof. Luís Rebelo	RADIOLOGIA	Dr. Tiago Saldanha
REABILITAÇÃO	Prof. J. Páscoa Pinheiro	REUMATOLOGIA	Prof. M. Viana de Queiroz

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- A Importância da Medicina Geral e Familiar para a boa prática da Reumatologia** 9
The Importance of Medical General Practitioner to good Rheumatology practice

Jaime C. Branco, Luis Pisco

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Gravidez em doentes com lúpus eritematoso sistémico** 13
Análise de uma década
Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus
Study from a decade

Andreia Antunes, Sofia Franco, Eugénia Malheiro, Maria de São José, Vitor Rosete

Os autores fazem uma avaliação retrospectiva de todas as gestações ocorridas em mulheres com LES seguidas no seu Serviço num período de 10 anos iniciado em Janeiro de 1991.

- Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária. Avaliação clínica e radiográfica e de segurança** 21
Three years of etanercept and infliximab treatment rheumatoid arthritis.
Clinical, radiological and safety evaluation

Margarida Cruz, João Eurico Fonseca, Jaime C. Branco

Os autores apresentam os resultados da experiência da sua unidade no tratamento de doentes com artrite reumatóide medicados com etanercept e infliximab, entre Julho de 2000 e Julho de 2003.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Nocardiose em doente com artrite reumatóide** 35
Nocardiosis in a patient with rheumatoid arthritis

Rui Melo, Maria Rial, Dolores Nour, Armando Malcata e Armando Porto

Os autores descrevem o caso clínico dum doente com Artrite Reumatóide tratado com tratamento imunossupressor e que desenvolveu um quadro de piodermite e microabscessos cerebrais causado por Nocardia.

- Um caso de poliartrite seronegativa (primeira parte)** 41
A clinical case seronegative polyarthritis (first part)

Margarida Cruz, Paula Araújo, Margarida Mateus, Álvaro Rosa, Jaime C. Branco

Os autores apresentam o caso clínico de um jovem de 19 anos, de raça negra, natural da Guiné, que foi observado na consulta de Reumatologia por um quadro de poliartrite simétrica e aditiva com 8 anos de evolução, propondo aos leitores um exercício de raciocínio diagnóstico, que será complementado no próximo número da ARP.

SUMÁRIO / CONTENTS

Poliartrite e febre como síndrome paraneoplásico 47
Polyarthritis and fever as paraneoplastic syndrome

Maria do Céu Dória, Filipa Barros, Ana Pinheiro, José Lomelino Araújo, Helena Oliveira, Manuel Costa Matos

Os autores descrevem um caso de poliartrose simétrica e febre no contexto de síndrome paraneoplásico secundário a carcinoma epidermóide do esófago.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Artropatia por Hidroxiapatite 53
Hydroxyapatite Arthropathy

Herberto Jesus, Alberto Quintal

Os autores apresentam as imagens relacionadas com um caso de artropatia destrutiva associada a cristais de hidroxiapatite.

Espondilodiscite na criança 73
Child with spondylodiscitis

Leticia Abreu, Henrique Leitão, Rute Gonçalves, Conceição Freitas, Amélia Cavaco, Herberto Jesus

Os autores apresentam a imagiologia referente a um caso de espondilodiscite inflamatória numa criança de 2 anos.

TÉCNICAS EM REUMATOLOGIA / TECHNICAL RHEUMATOLOGY

Questionário para identificação de factores de risco de osteoporose 63
Self-filled questionnaire to identify and to quantify risk factors of osteoporosis.

Helena Canhão, João Eurico Fonseca, M.Viana Queiroz

Os autores apresentam um questionário de auto-preenchimento para identificação e quantificação dos factores de risco de osteoporose utilizado para avaliação clínica e investigação na sua unidade de Reumatologia.

AGENDA NACIONAL / NATIONAL AGENDA 71

AGENDA INTERNACIONAL / INTERNATIONAL AGENDA 72

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 77

A IMPORTÂNCIA DA MEDICINA GERAL E FAMILIAR PARA A BOA PRÁTICA DA REUMATOLOGIA

Jaime C. Branco*, Luis Pisco**

As doenças reumáticas (DR) constituem um grupo nosológico com bem mais de uma centena de entidades clínicas, com vários subtipos, que se podem definir genericamente *como doenças e alterações funcionais do sistema músculo-esquelético de causa não traumática*. Incluem as doenças articulares (i.e. osteoartrose, artrite reumatóide, gota úrica e outras artropatias microcristalinas, artrite psoriática etc.), doenças ósseas (i.e. osteoporose, doença óssea de Paget, osteomalácia, osteodistrofia renal, etc.), doenças dos tecidos moles músculo-esqueléticos (i.e. tendinites, bursites, ligamentites, fasceíte, miosites, S. miofasciais, fibromialgia, etc.) doenças reumáticas sistémicas (i.e. lúpus eritematoso sistémico, polimiosite/dermatomiosite, esclerose sistémica, S. Sjogren, vasculites, etc.), doenças vertebrais (i.e. degenerativas, inflamatórias, infecciosas, microcristalinas, metabólicas, neoplásicas, funcionais, etc.) e doenças reumáticas infantis e juvenis (i.e. qualquer das anteriores desde que iniciada antes dos 16 anos de idade). Os sinais, sintomas e quadros clínicos músculo-esqueléticos (M-E) relacionados/associados com doenças de outros aparelhos dos sistemas (i.e. endocrinológicas, hematológicas, etc.) também se incluem nas DR.

Estas doenças podem ser agudas, recorrentes ou crónicas, atingem indivíduos de todas as idades, são causa muito frequente de incapacidade e quando não diagnosticadas ou tratadas atempada e correctamente podem ocasionar graves e desnecessárias repercussões físicas, psicológicas, familiares, sociais e económicas.

As DR são em Portugal o grupo de doenças mais prevalentes no Homem. Constituem a primeira causa de consulta médica nos cuidados de saúde primários e o principal motivo de invalidez, estão na origem da maioria das reformas antecipadas por doença, são as maiores responsáveis pelo absen-

tismo ao trabalho e situam-se num lugar cimeiro no que respeita a custos de saúde, quer directos, quer indirectos.

Em absoluto contraste com estas evidências epidemiológicas e socio-económicas encontramos uma insuficiente, assimétrica e precária cobertura hospitalar nacional da especialidade de reumatologia e uma preparação em Reumatologia desadequada na maioria dos médicos de família (MF), primeiros e mais importantes intervenientes no diagnóstico e acompanhamento da generalidade dos doentes reumáticos.

Enquanto as Faculdades de Medicina portuguesas, pelo menos as mais antigas, fazem um esforço para aumentar a «visibilidade e o peso» da Reumatologia nos Cursos Médicos, o internato complementar de Medicina Geral e Familiar (MGF) não contempla, em nenhuma das regiões do país, qualquer período para estágio obrigatório nesta especialidade, o que dificilmente se compreende, dado que enquanto estágio opcional é escolhido pela larga maioria dos internos de MGF.

Uma formação pós-graduada dos CG/MF na área da Reumatologia interessa aos próprios, aos reumatologistas e, principalmente, aos doentes reumáticos.

Para os MF a aquisição de conhecimentos, desenvolvimento de atitudes e treino de aptidões necessários para lidar com doentes reumáticos teria, só por si, um inominável valor para o seu futuro desempenho profissional. Adicionalmente, as DR são um excelente modelo para treinar a abordagem global, integrada e multidisciplinar do doente porque; 1) englobam doenças agudas e crónicas; 2) reflectem um vasto espectro epidemiológico com uma enorme relevância económica; 3) implicam uma abordagem diagnóstica, sobretudo clínica; 4) exigem sensibilidade semiológica para o diagnóstico diferencial; 5) sobrepõem fronteiras com várias disciplinas médicas e cirúrgicas; 6) requerem uma abordagem multidisciplinar cooperativa; 7) necessitam de uma eficiente comunicação médi-

*Presidente da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

** Presidente da Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral

co-doente; 8) oferecem uma oportunidade de relação com o doente crónico; 9) fomentam a avaliação da incapacidade e a atitude de reabilitação e, 10) são o melhor modelo de dor (aguda e crónica) não oncológica.

Os estágios de Reumatologia deveriam assim ter um desenho e uma estrutura orientada para o interno em treino, centrada no doente e baseada nos diversos problemas que este apresenta.

Os Reumatologistas teriam a mais valia de colaborar, de forma activa e significativa, na formação pós-graduada dos colegas CG/MF e assim condicionar positivamente a sua prática clínica futura no que respeita este importante grupo nosológico. O desempenho individual e a colaboração entre as duas especialidades melhoraria imenso.

Para o doente reumático as vantagens seriam globais, ou seja, o rastreio mais eficiente pelos CG/MF das situações potencialmente mais graves, a referenciação mais rápida, para o reumatologista, dos casos em que a sua intervenção (diagnóstica e/ou terapêutica) é potencialmente mais produtiva e a comunicação facilitadora da circulação dos doentes e suas informações clínicas.

A APMCG e a SPR vêm trabalhando, há mais de um ano, num programa de colaboração que visa o bom entendimento entre os médicos de ambas as

especialidades, com o objectivo de melhorar os cuidados de saúde prestados aos doentes reumáticos no nosso país.

Esta ambiciosa cooperação baseia-se na aposta das Direcções de ambas as Instituições e dos seus Presidentes, autores deste Editorial, e utiliza variados meios de informação/formação. A participação organizada de grupos mistos nas reuniões científicas da SPR e de APMCG, a edição de um pequeno livro de bolso sobre «Regras de Ouro em Reumatologia», com noções básicas de actuação sobre as DR mais importantes e/ou prevalentes, e a proposta de «Projecto de Rastreio e Registo Nacional das Artrites Iniciais» que irá ser apresentada na Mesa Redonda comum APMCG/SPR/Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas que irá acontecer, no dia 1/4/04, durante o XII Congresso Português de Reumatologia, que terá lugar no Centro de Congressos do Estoril.

Este último é um projecto de colaboração estreita e duradoira, de elevado interesse assistencial, científico e social, que pode, além da sua evidente utilidade intrínseca, ser a pedra de toque para o sucesso de toda a estratégia que definimos.

Para que isso aconteça é necessário que MF e Reumatologistas se aproximem e colaborem.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

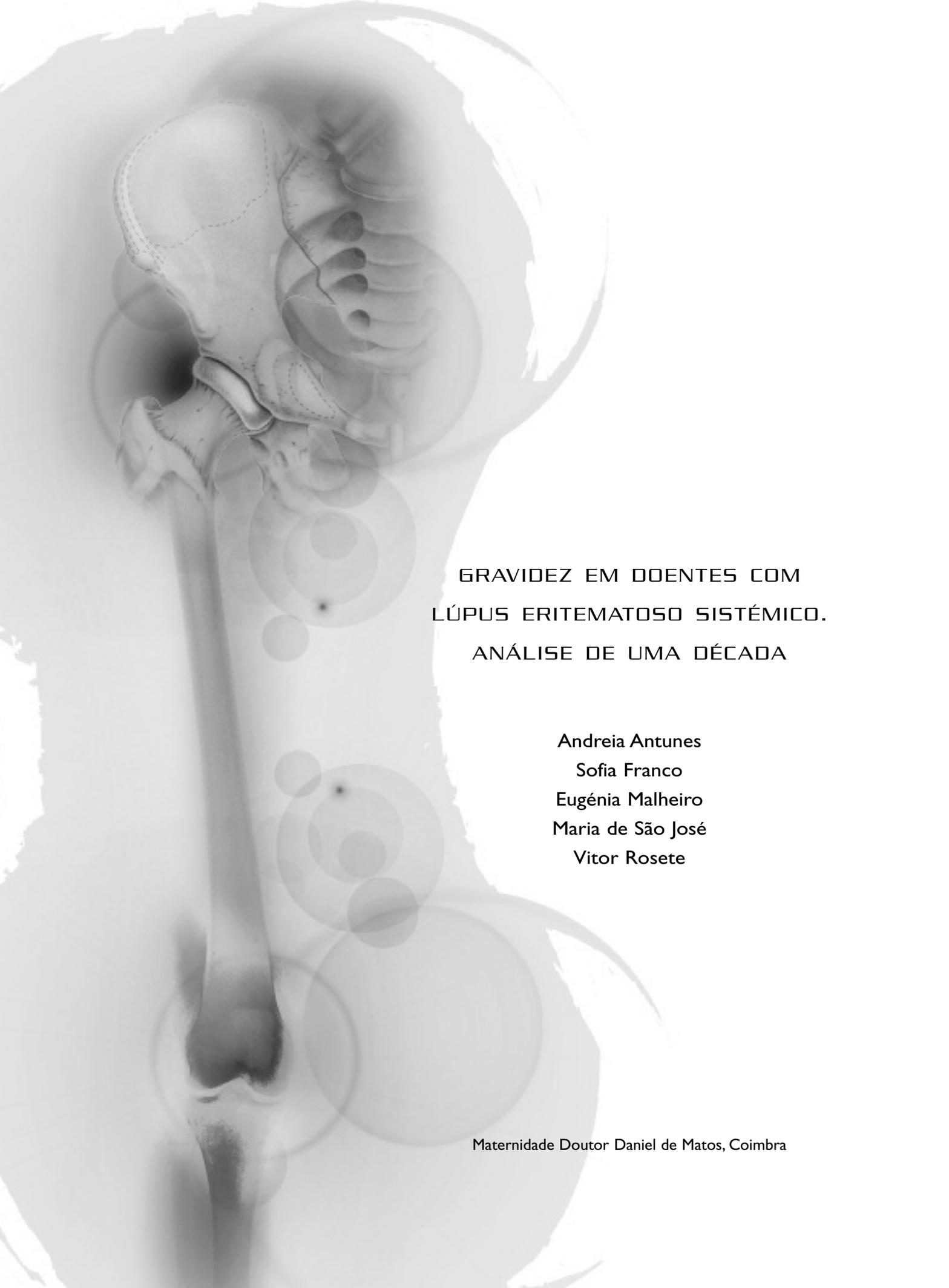
Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt



GRAVIDEZ EM DOENTES COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
ANÁLISE DE UMA DÉCADA

Andreia Antunes
Sofia Franco
Eugénia Malheiro
Maria de São José
Vitor Rosete

Maternidade Doutor Daniel de Matos, Coimbra

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune que afecta preponderantemente mulheres em idade fértil. O efeito que a gravidez tem no curso da doença é controverso, e a evolução da doença por surtos de reactivação pouco previsíveis dificultam a avaliação do risco individual. Mas a evolução terapêutica e o controlo laboratorial cada vez mais preciso, melhoraram significativamente o prognóstico materno-fetal.

Objetivos: Descrever a evolução clínica da gravidez na doente com LES, identificando os factores clínicos, laboratoriais e terapêuticos com influência no prognóstico materno e fetal.

Métodos: Efectuou-se um estudo retrospectivo de todas as gestações de mulheres com LES orientadas na Maternidade Daniel de Matos nos últimos 10 anos, desde Janeiro de 1991.

Resultados: Um total de 16 gestações em 12 mulheres com LES, foram orientadas na Maternidade Daniel de Matos no período em estudo. 56% (n=9) estavam em remissão na altura da concepção, enquanto 44% (n=7) apresentavam doença activa, tendo-se verificado reactivação em 38% (n=6) dos casos. A taxa de perda fetal foi de 12,5% (n=2), e incluiu; um caso de aborto terapêutico e outro de morte fetal às 28 semanas, tendo ambos ocorrido em grávidas com nefrite lúpica. Dos 14 nados vivos (87,5%), 57% eram prematuros (n=8), 71% tinham baixo peso (n=10), mas nenhum teve lúpus neonatal ou malformações congénitas.

Conclusões: Muitas das gestações em mulheres com LES, evoluem favoravelmente, mas o prognóstico fetal agrava-se se a doença estiver activa na altura da concepção, pelo que a doente com LES deve estar correctamente informada do momento adequado da concepção, de modo a receber desde o início da gestação uma vigilância multidisciplinar.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Gravidez; Resultados Neonatais.

ABSTRACT

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an auto-immune disease which has predilection for women in the childbearing age. The effect of pregnancy on the course of maternal disease is controversial, and the unpredictable course of the disease makes it difficult to evaluate the risk for any one pregnancy. However, as better disease control is achieving, better seems to be the pregnancy prognosis for both the mother and the foetus.

Objective: To describe the clinical outcome of pregnancy in Lupus patients and to identify the clinical and serological factors that would predict the maternal and foetus prognosis.

Methods: We retrospectively reviewed the obstetrical performance and outcome of every pregnancy in LES woman that occurred in our Maternity during the past ten years, from January 1991.

Results: A total of 16 pregnancies from 12 women with SLE, were attended at our Maternity, during the study period.

At the time of conception, just 56% (n=9) were in remission phase, and 44% (n=7) had active disease. Six out of sixteen of SLE mothers (38%), were characterized by disease exacerbation. The total fetal loss rate was 12,5% (n=2), including one therapeutic abortion and one stillbirth, both mothers had active nephritis. Of live births (87,5%, n=14), almost half (53%) were premature (n=8), 71% had low birth weight (n=10), but none of the 14 neonates had neonatal lupus or congenital malformations.

Conclusions: Most lupus pregnancies do well, but there is an increased incidence of adverse fetal outcome if the lupus activity is not well controlled at the time of conception, so every women with SLE should be informed of this fact, and to received from the beginning of pregnancy a multidisciplinary intervention.

Key-Words: Systemic Lupus Erythematosus; Pregnancy; Fetal Outcome

GRAVIDEZ EM DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ANÁLISE DE UMA DÉCADA

Andreia Antunes*, Sofia Franco*, Eugénia Malheiro**, Maria de São José**, Vitor Rosete***

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune de causa desconhecida, caracterizada pela produção de auto-anticorpos múltiplos, dirigidos contra vários componentes celulares (núcleo, citoplasma, desoxiribonucleótidos, histonas, membrana celular), originando uma inflamação estéril a nível dos tecidos conjuntivos (cutâneo, articular, renal e vascular). Afecta sobretudo mulheres em idade reprodutiva (prevalência de 1/500)¹, não afectando a fertilidade dessas mulheres pelo que, frequentemente, ocorre gravidez². Não existe ainda consenso relativamente aos efeitos que a doença poderá ter na gravidez, nem de que modo a gravidez poderá influenciar a evolução da doença.

Vários factores foram apontados como influenciando adversamente o prognóstico materno-fetal, entre eles refere-se: a actividade da doença, o envolvimento renal^{3,4}, a hipertensão⁵, a história de abortos de repetição, os anticorpos antifosfolípidos, linfotóxicos, Ro/SSB e antiLa/SSB^{6,7}.

Contudo, é do consenso geral que a gravidez em doentes com LES tem melhor prognóstico quando a concepção ocorre em períodos de aquiescência da doença e, se existir nefrite, esta deve estar em remissão há pelo menos 6 meses².

Os estudos iniciais apontavam um risco materno e fetal elevado; contudo, estudos mais recentes descrevem influências menos preocupantes⁸.

Objectivo

Descrever a evolução clínica da gravidez na doente com LES, identificando os factores clínicos, labo-

ratoriais e terapêuticos com influência no prognóstico materno e fetal

Material e Métodos

Estudo descritivo, por análise retrospectiva dos processos clínicos das grávidas com LES orientadas na MDM desde Janeiro de 1991 até Dezembro de 2000.

Pretende-se analisar os parâmetros seguintes^{9,10}

- Actividade da doença na gravidez
- Terapêuticas em curso durante a gravidez
- Exacerbação clínica/laboratorial da doença durante a gravidez puerpério
- Morbilidade materno-fetal
- Factores de prognóstico

Todas as grávidas tinham diagnóstico de LES prévio à gestação, esse diagnóstico foi efectuado por reumatologista, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia¹⁰. Todas as grávidas foram orientadas para a consulta de obstetrícia, sendo a vigilância clínica efectuada paralelamente por obstetra e reumatologista. A maioria das mulheres não efectuou avaliação pré-concepcional (apenas em dois casos existia conhecimento e acordo do reumatologista assistente para a gravidez).

A descrição da actividade do LES foi efectuada de acordo com os critérios propostos para o uso das «Guidelines» da SELENA SLEDAI modificados para aceder à actividade da doença na gravidez, i. é, o índice SLEPDAI⁴. Os critérios utilizados para caracterizar a reactivação incluíram o aparecimento de novos sinais ou sintomas num órgão ou sistema previamente normal.

Consideramos como factores de prognóstico desfavorável: agravamento ou reactivação persistente e não revertido pela terapêutica médica, em órgão ou sistema, durante a gestação ou até 6 semanas após o parto, mortalidade materna, embrioná-

* Internas do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

** Assistentes Hospitalares de Ginecologia e Obstetrícia

*** Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Maternidade Doutor Daniel de Matos, Coimbra

Quadro I. Características Clínicas Maternas e Neonatais

	Média	Desvio Padrão	Intervalo
Idade	26,5	4,5	17-34 anos
Idade de diagnóstico lúpus	20,4	4,6	12-29 anos
Tempo de doença	5,4	2,8	2-12 anos
Idade gestacional 1ª consulta	9,2	2,1	6-13 semanas
Idade gestacional parto	34,9	3,5	28-39 semanas
Peso (início da gestação)	59,4	10,6	47-74 Kg
Altura	161,75	8,5	147-178 cm
Ganho Ponderal	8,9	5,6	0-20 Kg
Peso Recém-nascido	2.238	853	500-3.750 g

ria ou fetal, lúpus neonatal, malformação embrio-fetal atribuível à terapêutica ou LES, complicações fetais atribuíveis à prematuridade.

Resultados

A idade média foi de $26,5 \pm 4,5$ anos (17-34 anos), tendo sido incluído neste cálculo a idade em cada gravidez, para as mulheres com mais que uma gestação.

Ocorreram um total de 16 gestações, em 12 mulheres com LES, orientadas no nosso serviço durante 10 anos. Oito das mulheres tiveram uma gestação apenas, as restantes quatro tiveram duas gestações. A maioria era múltipara (94%, n=15), e nestas existiam 8 filhos vivos (ver antecedentes obstétricos no quadro II).

No início da gestação, só cerca de metade das mulheres (56%, n=9) apresentava doença em fase de remissão, os restantes 44% (n=7) apresentavam doença activa (nefrite lúpica) em tratamento múltiplo, associando a corticoterapia a tratamentos de imunossupressão. Nos quadros I e III descrevem-se respectivamente as características clínicas maternas/neonatais e do LES.

Quadro II. Antecedentes Obstétricos

	Nº Absoluto	Percentagem
Primíparas	1	6%
Interrupção médica gravidez	2	13%
Aborto espontâneo	2	13%
Parto a termo	5	31%
Partos pré-termo	3	19%

A idade média de diagnóstico do LES foi de $20,4 \pm 4,6$ anos (12-29 anos), com tempos de doença de 2 a 12 anos na altura da concepção (média de 5,4 anos).

Todas as grávidas iniciaram vigilância pré-natal no 1º trimestre (média 9,2 semanas), sendo essa vigilância efectuada por equipa multidisciplinar, na qual todas as grávidas são submetidas a avaliação clínica

e laboratorial de doença, associada aos habituais exames de rotina da gravidez e ainda de avaliação por estudo Doppler seriado e ecocardiografia fetal.

Os tratamentos em curso na gravidez, descritos no quadro IV, mostram-nos que esta população de grávidas inclui uma população com compromisso sistémico considerável, a maioria estava medicada com anti-hipertensores (56%, n=9) e nove (56%) associavam ainda tratamento com aspirina.

A maioria estava medicada com baixa dose de corticóide (prednisona ≤ 12 mg/dia) e apenas num caso de doença renal activa essa dose era superior (prednisona=40 mg/dia) associada a azatioprina na dose de 125mg/dia, sendo esta também a dose máxima de azatioprina usada.

Apenas em dois casos a terapêutica foi modificada para tentar reverter uma reactivação; num dos casos a dose de prednisona foi aumentada para 70 mg/dia e associando-se a azatioprina; no outro foi necessária a introdução de ciclofosfamida. Ambos correspondiam a reactivação clínica e laboratorial por síndromes nefróticas.

Influência da gravidez no LES

No quadro V apresentam-se as características laboratoriais das 16 gestações (avaliação seriada dos parâmetros laboratoriais de actividade do LES ou das complicações deste em órgãos alvo). Verificámos estabilidade clínica em 63% das gestações, tendo ocorrido reactivação da doença em 38%, sendo que apenas uma ocorreu no puerpério (manifestação neurológica-convulsão). As restantes incluíram 2 casos de nefropatia lúpica grave, com insuficiência renal aguda, 2 casos de artralguas e 1 caso de

Quadro III. Características Clínicas do Lúpus

Manifestações Clínicas	Número	%
Artralgias ou artrite	10	63%
Manifestação renal	9	56%
S. Sjogrën	1	6%
S. Túnel cárpico	1	6%
S. Antifosfolípido	1	6%
Serosite	1	6%
Tromboembolismo pulmonar	1	6%
Manifestação cutânea	1	6%
Estado da Doença		
Activa (nefrite lúpica)	7	44%
Remissão	9	56%
Reactivação	6	38%
S. Nefrótico	2	13%
Envolvimento hematológico	1	6%
Artrite	2	13%
Convulsão	1	6%

Quadro IV. Tratamentos

Fármaco	Número de Doentes	Percentagem
Prednisona	5	31%
Prednisona + Azatioprina	1	6%
Prednisona + anti-hipertensores	3	19%
Prednisona + Azatioprina + anti-hipertensores	6	38%
Sem medicação	1	6%

Dose de prednisona ≤ 12 mg/dia (excepto 1 caso de doença activa, dose de 40mg/dia).

Dose de azatioprina de 75 a 125 mg/dia

Quadro V. Características Laboratoriais do LES

Parâmetros	Número	%
Creatinina > 1 mg/dl	2	13%
Proteinúria > 3mg/dl	6	38%
Sedimento urina activo	6	38%
Complexos imunes	4	25%
Complemento diminuído	6	38%
Ac anti DNA ds	13	81%
Ac anti nucleares	16	100%
Ac anti histonas	6	38%
Ac La (SSB) ou Ro (SSA)	4	25%
Ac anti cardiolipinas	5	31%
Anticoagulante lúpico	5	31%

manifestação hematológica.

Influência do LES na gravidez:

Verificámos várias intercorrências médicas, que incluíram: 3 casos de infecção urinária, 2 casos de trombose venosa profunda (foi considerada complicação da gravidez, pois nesta existe um desvio para a hipercoagulabilidade, sendo uma complicação relativamente frequente mesmo em mulheres sem patologia trombo-embólica), uma infecção respiratória alta, uma tricomoníase vulvo-vaginal e uma candidíase vaginal.

As complicações obstétricas foram também muito frequentes (consideramos as 15 gestações evolutivas), descrevendo-se: 5 casos de pré-eclâmpsia (33%), em 40% (n=6) ocorreu ACIU (Atraso de Crescimento Intra-Uterino), 2 casos de DPPNI (Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida) (13%) e um caso de rotura pré-termo de membranas às 33 semanas.

O parto ocorreu por cesariana em 87% dos casos (n=13), sendo a idade gestacional média $34,9 \pm 3,5$ (28-39) semanas, com 53% de prematuros (n=8), um feto morto às 28 semanas e apenas

num caso o parto foi por via baixa com recém-nascido vivo (7%).

O peso médio dos recém-nascidos foi de 2.238 ± 853 g (500-3750g), com uma incidência de 67% (N=10) de baixo peso. Nenhum dos 14 recém-nascidos vivos desenvolveu lúpus neonatal ou bloqueio cardíaco congénito.

Cinco das 12 mulheres (42%), foram submetidas a contracepção definitiva por laqueação tubar; essa decisão teve em conta que essas mulheres não desejavam mais filhos (decisão consensual entre o casal e a equipa terapêutica).

Apenas numa das gestações se decidiu por interrupção médica da gravidez, atendendo ao mau prognóstico da doença (nefrite lúpica activa com proteinúria na faixa nefrótica sob tratamento com Azatioprina e corticoterapia, com antecedentes de parto pré-termo com filho vivo havia 2 anos, altura

em que se instalou a nefrite lúpica); nessa doente foi também efectuada laqueação tubar.

Discussão

A frequência de gravidez em mulheres com LES, e o êxito dessa gravidez, tem vindo a aumentar graças ao melhor controlo da doença e ao avanço nos cuidados obstétricos, pelo que hoje em dia a gravidez deixou de ser uma contra-indicação para a maioria das doentes⁷.

Contudo, a gravidez no LES continua a ser considerada de elevado risco, devido à taxa aumentada de perda fetal, parto prematuro, ao lúpus neonatal e à mortalidade perinatal.

No nosso estudo a perda fetal foi de 12,5% o que está em concordância com as referências mais favoráveis na literatura^{5,8,11,12,13}. A incidência de prematuridade foi elevada, com 58% de partos pré-termo e 2 casos de grande prematuridade (idade gestacional ≤ 28 semanas); estes casos ocorreram em mulheres com 2 situações que agravam significativamente o prognóstico fetal, a nefrite e a síndrome do anticorpo antifosfolípido.

Este grupo de doentes com LES incluía uma elevada incidência de formas graves da doença, com envolvimento renal frequente (56%), com tratamento anti-hipertensivo concomitante em 56% das doentes, e com doença activa em 44% das mulheres, o que poderá ter contribuído para o elevado número de complicações médicas e obstétricas, a elevada incidência de ACIU e prematuridade; apesar disso, as perdas fetais foram reduzidas, o que pode traduzir o elevado grau de monitorização da vigilância materno-fetal destas gestações.

Contudo deve-se realçar que os casos com pior prognóstico associaram-se a 3 casos clínicos de nefrite lúpica activa no momento da concepção, e incluíram uma interrupção médica da gravidez, uma morte peri-natal às 28 semanas e um parto pré-termo às 28 semanas. Nestes 3 casos existia envolvimento renal grave com níveis de creatinina sérica superior a 1,5 mol/l, o que é considerado como contra-indicação para a gravidez¹².

Não foram encontrados casos de LES neonatal o que também está de acordo com a rara incidência desta patologia na literatura^{2,3}.

Assim como não foram encontrados efeitos teratogénicos atribuíveis à medicação materna, nomeadamente à corticoterapia, facto também em consonância com o relatado noutros estudos^{5,13}.

Conclusões

É importante que a mulher com lúpus receba informações detalhadas relativamente ao momento adequado para a concepção e da possibilidade de ocorrência de complicações materno-fetais durante a gravidez, pois apesar desta gravidez ser de alto risco, o nascimento de uma criança saudável é muitas vezes possível, com uma vigilância adequada.

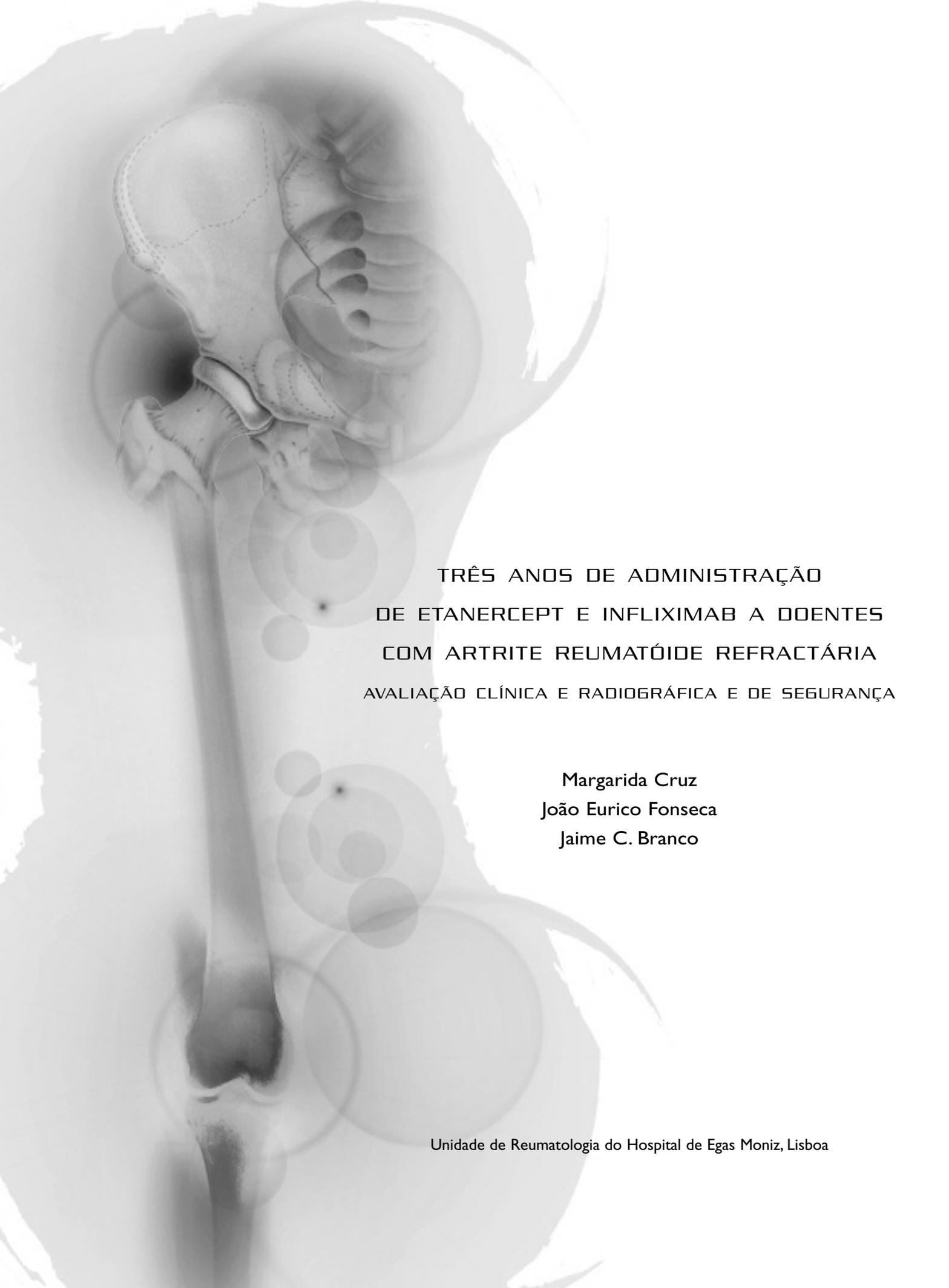
O grau de actividade da doença no período peri-concepcional é um forte determinante sobre a evolução da doença e sobre o êxito da gravidez. A evolução favorável da gravidez implica ainda uma vigilância multidisciplinar entre a equipa de obstetras, reumatologistas e nefrologistas.

Morada para correspondência:

Andreia Antunes
Quinta da Levada – Vale de Vaz
3350 Vila Nova de Poiares
Telf: 239 422 840 / 933 266 097
E-Mail: andreiaantunes@mail.telepac.pt

Bibliografia

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno, KJ, Gilstrap LG, Gary DVH. In: Doenças do tecido conjuntivo. Williams Obstetrícia: Buenos Aires. 20th edition. Editorial Médica Panamericana, 1997:1151-1163.
2. Mok CC, Wong RS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77:157-165.
3. Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, et al. Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1999;39:1:28-31.
4. Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1984;63:686-692.
5. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical Predictors of Fetal Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:8:1526-1530.
6. Reichelin M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:4:355-360.
7. Singh AK. Lupus nephritis and anti-phospholipid antibody Syndrome in pregnancy. *Kidney International* 2000;58:2240-2254.
8. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study *Rheumatol* 2000;39:1014-1019.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:11:1271-1277.
10. Buyon JP, Kalunian K, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE during pregnancy. *Lupus* 1999;8:8:677-684.
11. Bandt M, Palazzo E, Belmatoug N, et al. Devenir des grossesses lupiques: une expérience monocentrique. *Ann Med Interne* 2000;151:2:87-92.
12. Wechsler B, Du TH, Piette JC. Gossesse et lupus érothémateux systémique. *Ann Med Interne* 1999;150:5:408-418.
13. Faure M. Lupus et Gossesse. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:101-103.
14. Mendonça L, Khamashta M, Cuadrado M et al. Natural Immune Response Involving Anti-endothelial cell antibodies in Normal and Lupus Pregnancy. *Arthritis Rheum* 2000;43:7:1511-1515.



TRÊS ANOS DE ADMINISTRAÇÃO
DE ETANERCEPT E INFLIXIMAB A DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE REFRACTÁRIA
AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA E DE SEGURANÇA

Margarida Cruz
João Eurico Fonseca
Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

RESUMO

Introdução: A eficácia e a segurança do etanercept e do infliximab no tratamento da artrite reumatóide estão amplamente demonstradas em ensaios clínicos. No entanto, as restrições impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico podem causar distorções significativas em relação à prática clínica diária. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos de eficácia e segurança destes fármacos e proceder periodicamente à sua avaliação formal.

Objectivo: Avaliação da evolução clínica e radiográfica e dos efeitos adversos nos doentes medicados com etanercept e infliximab na Unidade de Reumatologia (UR) do Hospital de Egas Moniz (HEM).

Doentes e Métodos: Estudo longitudinal, observacional, baseado no registo prospectivo dos doentes com artrite reumatóide medicados com etanercept e infliximab, entre Julho de 2000 e Julho de 2003, na UR do HEM.

Resultados: No período do estudo foram iniciados estes dois fármacos a 41 doentes (infliximab- 25 e etanercept- 16), mas em 6 doentes foi necessário a sua interrupção numa fase muito precoce, pelo que a avaliação de eficácia só foi possível fazer em 35 destes doentes (infliximab- 22 e etanercept- 13). Os 2 grupos não apresentavam diferenças significativas na idade média, duração da doença, DAS 28 e HAQ no início da terapêutica. No entanto, os doentes com infliximab apresentavam, no início da terapêutica, um maior número de DMARDs prévios e um índice de Sharp modificado por van der Heijde mais elevado, comparativamente com os doentes tratados com etanercept. Após $24,8 \pm 11,5$ meses de tratamento com infliximab e $19,5 \pm 7,9$ meses de tratamento com etanercept verificou-se, nos dois grupos de doentes, uma redução significativa da actividade da doença, avaliada pelo DAS28, e uma paragem da progressão radiológica, avaliada pelo índice de Sharp modificado por van der Heijde. Houve melhoria do índice funcional HAQ nos doentes medicados com etanercept. Foi possível reduzir a dose de metotrexato e prednisona em ambos os grupos de doentes, bem como o número de doentes a tomar anti-inflamatórios não esteróides. Registaram-se 2 eventos adversos graves nos doentes tratados com etanercept (neoplasia uterina e pneumonia) e 3 nos doentes tratados com infliximab (neoplasia cerebral, morte súbita de causa não apurada e reacção de hipersensibilidade). Um doente tratado com etanercept optou por interromper a terapêutica após colocação de próteses articulares. Seis doentes tratados com infliximab aumentaram a frequência e/ou a dose administrada e em 2 deles, por não resposta, foi feita a mudança, com boa resposta clínica, para outro agente bloqueador do TNF- α .

Conclusões: A terapêutica com etanercept e com infliximab revelou-se eficaz no controlo da actividade inflamatória e na paragem da progressão radiológica, com uma incidência de efeitos adversos relativamente baixa, traduzindo-se na manutenção da terapêutica em 81,3% dos doentes tratados com etanercept e em 76% dos doentes tratados com infliximab. Houve necessidade de aumentar a frequência e/ou a dose em 27,3% dos doentes tratados com infliximab e os 2 casos de mudança de agente bloqueador do TNF- α («Switch») revelaram-se eficazes.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Etanercept; Infliximab; Índice de Sharp Modificado

ABSTRACT

Introduction: The efficacy and safety of etanercept and infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis is clearly demonstrated in clinical trials. However, the restrictions imposed to the inclusion of patients in clinical trials can cause a bias relatively to the daily clinical practice. Therefore, it is crucial to have a rigorous registry of the efficacy and safety of these drugs in order to periodically evaluate them.

Objective: To evaluate the clinical and radiological evolution and the adverse events of the patients treated with etanercept and infliximab in the Unidade de Reumatologia (UR) of the Hospital de Egas Moniz (HEM).

Patients and methods: Longitudinal observational study based on the prospective registry of all rheumatoid arthritis patients treated with etanercept and infliximab between July 2000 and July 2003 in the UR of the HEM.

Results: During the study period these drugs were initiated in 41 patients (infliximab- 25 and etanercept- 16), but in 6 patients the treatment had to be early discontinued and therefore the efficacy evaluation was only possible to be performed in 35 patients (infliximab- 22 and etanercept- 13). Before treatment the 2 groups were similar regarding mean age, disease duration, DAS28 score and HAQ score. Although, infliximab treated patients had a higher number of previous DMARDs failure and a higher Sharp score modified by van der Heijde, as compared to etanercept treated patients. After $24,8 \pm 11,5$ months of infliximab treatment and $19,5 \pm 7,9$ months of etanercept treatment we verified, for both groups, a significant reduction in disease activity, evaluated by the DAS28 score, and no radiological progression, evaluated by the Sharp score modified by van der Heijde. The HAQ score improved only in the patients treated with etanercept. Methotrexate and prednisone doses were reduced in both treatment groups and it was also possible to reduce the number of patients on NSAIDs. Two serious adverse events were observed in the etanercept treated patients (uterine malignancy and pneumonia) and 3 in the infliximab treated patients (cerebral malignancy, sudden death with unknown cause and allergic reaction). A patient treated with etanercept chose not to reinitiate the drug after multiple joint replacements. Six infliximab treated patients had to increase dose and/or the frequency of administration and 2 of them, still without adequate disease control, were switched to other TNF- α blocking therapy, with good clinical response.

Conclusions: Treatment with etanercept and infliximab was effective for the control of disease activity and prevented radiologic progression, with a low incidence of serious adverse events, allowing the maintenance of etanercept treatment in 81,3% of the treated patients and of infliximab in 76% of the treated patients. An increase in the dose and/or the frequency of infliximab administration had to be done in 27,3% of the patients and in the 2 cases where a switch, from one TNF- α blocking therapy to another one, was performed an adequate control of disease activity was achieved.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Etanercept; Infliximab; Modified Sharp Score

TRÊS ANOS DE ADMINISTRAÇÃO DE
ETANERCEPT E INFLIXIMAB A DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE REFRACTÁRIA
AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA E DE SEGURANÇA

Margarida Cruz*, João Eurico Fonseca**, Jaime C. Branco***

Introdução

A eficácia e segurança da terapêutica inibidora do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) na artrite reumatóide (AR) estão inequivocamente demonstradas num conjunto de ensaios clínicos que envolveram o etanercept^{1,2}, o infliximab^{3,4} e o adalimumab^{5,6}. No entanto, as restrições habitualmente impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico são passíveis de causar distorções significativas na população de doentes testada, o que se pode traduzir por diferenças em relação à prática clínica diária, particularmente no que diz respeito à verdadeira eficácia e segurança dos medicamentos. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destes novos fármacos, idealmente centralizados e multicêntricos. A experiência sueca⁷ com este tipo de registos, por exemplo, permitiu, através do seguimento de 166 doentes tratados com etanercept, 135 com infliximab e 103 com leflunamida, concluir que a eficácia do etanercept e do infliximab, na AR, era sobreponível aos resultados dos ensaios clínicos, enquanto o desempenho da leflunamida era inferior ao que tinha sido sugerido pelos ensaios clínicos. Esta análise documentou ainda que a taxa de manutenção da terapêutica ao fim de 2 anos era de cerca de 75-80% para o infliximab e etanercept, mas apenas de 20% para a leflunamida. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER⁸ envolvendo 1.540 doentes, 86% tratados com in-

fliximab e 14% com etanercept, foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com este tipo de terapêuticas. Dados inicialmente reportados pela base de dados de Estocolmo (STURE)⁹ e pela base de dados Canadiana (BOSS)¹⁰ sobre a eficácia da mudança de etanercept para infliximab e vice-versa em doentes com AR não respondedores, sugeriram uma eficácia deste procedimento em cerca de 50% dos doentes, resultados confirmados e publicados mais tarde num estudo francês¹¹. No nosso país está em desenvolvimento uma base de dados nacional de doentes com AR, promovida pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, embora existam registos locais na maioria dos centros de Reumatologia. A importância destes registos e a colaboração entre centros foi reforçada pela demonstração, pela primeira vez, do aumento de peso associado à terapêutica com etanercept e infliximab em doentes com AR, num trabalho de colaboração entre a Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz (HEM) e a Unidade de Reumatologia do Hospital de Santa Maria^{12,13}. Embora a avaliação protocolada de doentes submetidos a terapêuticas biológicas seja relevante para a monitorização da qualidade da prática clínica de cada centro, estes dados acabam por perder muito do seu potencial interesse se não forem formalmente avaliados e publicados. Esta tem sido a perspectiva da Unidade de Reumatologia do HEM, tendo por isso publicado inicialmente uma avaliação do primeiro ano de experiência da utilização do etanercept e infliximab¹⁴, a que se segue agora a publicação de resultados que englobam um período de 3 anos e incluem dados sobre a progressão radiológica.

* Assistente Eventual de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz

** Assistente Eventual de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz; Assistente de Histologia e de Reumatologia na Faculdade de Medicina de Lisboa

*** Chefe de Serviço de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz; Professor Agregado de Reumatologia na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Doentes e Métodos

Todos os doentes com AR tratados com terapêuti-

cas biológicas na Unidade de Reumatologia do HEM são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial já anteriormente publicado (Protocolo de Monitorização da Artrite Reumatóide- PMAR)¹⁵. O presente trabalho foi baseado na avaliação dos doentes tratados com etanercept e infliximab, por serem os dois fármacos em utilização há mais tempo. A avaliação incluiu os seguintes parâmetros do PMAR: 1) dados demográficos e relativos à doença: sexo, idade, raça, presença de factores reumatóides, duração da AR, número de DMARDs aos quais a doença foi resistente; 2) a situação laboral de cada doente, no início do tratamento e no momento actual; 3) a dose de prednisona ou equivalente, a dose de metotrexato (MTX), a administração de AINEs ou não, no início do tratamento e no momento actual; 4) avaliações clínicas desde o início do tratamento ou desde a primeira avaliação protocolada, com intervalos de 3 em 3 meses para os doentes sob etanercept e com intervalos correspondentes a 2 infusões (aproximadamente de 4 em 4 meses) para os doentes sob infliximab: número de articulações dolorosas (máximo 28), número de articulações tumefactas (máximo 28), velocidade de sedimentação (VS), avaliação pelo doente da actividade geral da AR em escala visual analógica (EVA), *disease activity score 28* (DAS 28)^{16,17} e *health assessment questionnaire* (HAQ)¹⁸; 5) avaliação radiológica pelo *score* de Sharp modificado por van der Heijde¹⁹, no início do tratamento e cerca de um ano depois, tendo a leitura sido efectuada com desconhecimento da data da radiografia e identificação do doente; 6) registo de eventos adversos durante o período de tratamento. Foi utilizado o teste *t* de Student para avaliar a diferença entre valores médios do *score* radiológico de Sharp modificado por van der Heijde ini-

cial e final, do DAS 28 e do HAQ entre a primeira e a antepenúltima avaliação (de forma a existir um número mínimo de doentes para análise estatística). Para os doentes tratados com infliximab o tempo mínimo de observação foi de 4 meses e o máximo de 36 meses, sendo o tempo médio de terapêutica de $24,8 \pm 11,5$ meses. No caso dos doentes tratados com etanercept o tempo mínimo de observação foi de 3 meses e o máximo de 33 meses, sendo o tempo médio de terapêutica de $19,5 \pm 7,9$ meses.

Resultados

Entre Julho de 2000 e Julho de 2003, foi iniciado terapêutica a 41 doentes com etanercept ou infliximab, fora de ensaios clínicos. Destes, 6 doentes suspenderam o tratamento (por motivos especificados na secção de efeitos adversos) muito precocemente, não sendo por isso analisáveis para efeitos de eficácia clínica e radiológica. A avaliação a seguir discriminada refere-se a 13 doentes sob etanercept e 22 sob infliximab.

Dados demográficos e relativos à AR

Etanercept

Dos 13 doentes, todos de raça branca, 12 eram mulheres e 1 homem. No momento do início da terapêutica a idade média era de $51,9 \pm 11,7$ anos e a duração média da doença era de $8,3 \pm 9,1$ anos, tendo a AR sido resistente em média a $2,8 \pm 1,5$ DMARDs (de 1 a 5). Em 11 doentes eram detectáveis factores reumatóides no soro, no início do tratamento, uma doente era seronegativa e em outra desconhecia-se o resultado deste teste laboratorial (Quadro 1).

Quadro 1. Características gerais dos doentes no início da terapêutica

Agente biológico	Etanercept	Infliximab
Sexo F/M	12/1	21/1
Média de idades	$51,9 \pm 11,7$ anos	$55,2 \pm 10,9$ anos
Raça B/N	13/0	21/1
Duração média da AR	$8,3 \pm 9,1$ anos	$8,8 \pm 3,9$ anos
Nº de DMARDs prévios (mín. e máx.)	$2,8 \pm 1,5$ (1 a 5)	$3,9 \pm 2,2$ (1 a 9)
Presença de factores reumatóides séricos/total doentes	11/13 (84,6%)	15/22 (61,1%)
Índice DAS 28 médio inicial	6,4	5,4
Valor médio inicial do questionário HAQ	1,5	1,5
Score de Sharp modificado por Van Der Heijde médio inicial	$69,8 \pm 21,1$	$106,5 \pm 71,9$

Infliximab

Dos 22 doentes, apenas uma era de raça negra e só existia um do sexo masculino. No momento do início da terapêutica a idade média era de $55,2 \pm 10,9$ anos, a duração média da doença ao início da terapêutica era de $8,8 \pm 3,9$ anos e a média de DMARDs a que a AR tinha sido refractária era de $3,9 \pm 2,2$ (de 1 a 9). Quinze doentes tinham factores reumatóides séricos no início do tratamento, em seis a pesquisa foi negativa e numa desconhecia-se o resultado deste teste laboratorial (Quadro 1).

Situação laboral

Etanercept

Inicialmente, 5 doentes trabalhavam a tempo inteiro, 5 estavam reformados por invalidez, uma era doméstica, uma estava desempregada e uma estava temporariamente incapacitada para trabalhar. Actualmente, das primeiras 5 doentes apenas 3 mantêm a actividade laboral, estando uma a trabalhar em tempo parcial e outra reformada por invalidez. Relativamente às outras doentes, uma continua temporariamente incapacitada para trabalhar e a que estava desempregada está reformada por invalidez, aos 21 anos.

Infliximab

No início do tratamento, 11 doentes estavam reformadas, 9 das quais por invalidez, 8 trabalhavam a tempo inteiro, uma a tempo parcial, uma era doméstica e uma estava temporariamente incapacitada para trabalhar. Actualmente, a situação é sobreponível para todos, excepto uma doente que trabalhava a tempo inteiro e está temporariamente incapacitada para trabalhar por subluxação atlanto-odontoideia sintomática.

Medicação

Etanercept

Quando este fármaco começou a ser utilizado na Unidade de Reumatologia do HEM optou-se por seguir estritamente a aprovação emitida pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA)²⁰, iniciando-o por isso em monoterapia (primeiros 9 doentes). Desde Novembro de 2001 foi adicionado MTX a todos os doentes que não estavam em remissão e que não tinham contra-indicação para este fármaco, na dose média de 14,3 mg semanais. Actualmente, estão 10 doentes em terapêutica com associação de MTX, com uma dose média de 10,75 mg semanais. Os 3 doentes que não estão a tomar MTX têm contra-indicações

para o uso deste fármaco. Todos os doentes estão medicados com corticóides desde o início do tratamento, sendo a dose inicial de 9,13 mg diários de prednisona ou equivalente e a actual de 5,77 mg. Inicialmente, 10 dos 13 doentes tomavam AINEs, sendo que actualmente 2 doentes suspenderam esta medicação por melhoria da actividade inflamatória da doença, restando 8 medicados com este grupo de fármacos.

Infliximab

Apenas 2 doentes não estavam medicados com MTX no início, o qual está prescrito actualmente a todos. A dose média inicial era de 14,4 mg por semana e actualmente é de 12,4 mg semanais. Apenas uma doente não toma corticóides, desde o início da terapêutica, sendo a média inicial, relativa aos 21 doentes, de 7,4 mg diários de prednisona ou equivalente e actualmente de 5,9 mg. Inicialmente, 21 doentes estavam medicados com AINE, tendo 4 doentes podido suspender esta medicação, por diminuição da actividade inflamatória da doença.

Avaliação clínica

Etanercept

Verificou-se em média uma melhoria progressiva de todos os parâmetros clínicos analisados, como se pode observar nas Figuras 1 a 4 – evolução da média de articulações dolorosas de 12,3 para 0, das articulações tumefactas de 10,7 para 0, da VS de 66,5 para 20 mm, da avaliação global da doença pelo doente por EVA de 60,5 para 0, do *score* DAS28 de 6,4 para 2,1 e do HAQ de 1,5 para 0,3. As últimas avaliações médias registadas dizem respeito com frequência a apenas 1 ou 2 doentes, visto que correspondem aos que estão medicados há mais tempo com este agente. Por este motivo o tratamento estatístico foi feito entre a primeira e a antepenúltima avaliações (27 meses de terapêutica). Entre estas duas avaliações verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do DAS28 (6,4 vs. 2,8; $p < 0,01$) e do HAQ (1,5 vs. 0,7; $p < 0,05$).

Das 97 avaliações no total, registaram-se valores em falta (*missing values*) para a VS e o DAS28 em 10,3% das mesmas ($n=10$) e para o HAQ em 2,1% ($n=2$).

Infliximab

Todos os doentes, excepto dois, iniciaram o tratamento com infliximab sob MTX em doses variáveis, estando actualmente todos os doentes sob esta terapêutica combinada. Todos os parâmetros

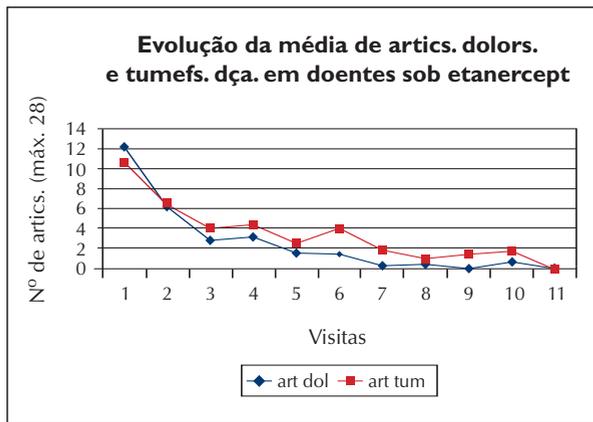


Figura 1. Evolução das médias das articulações dolorosas e tumefactas ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

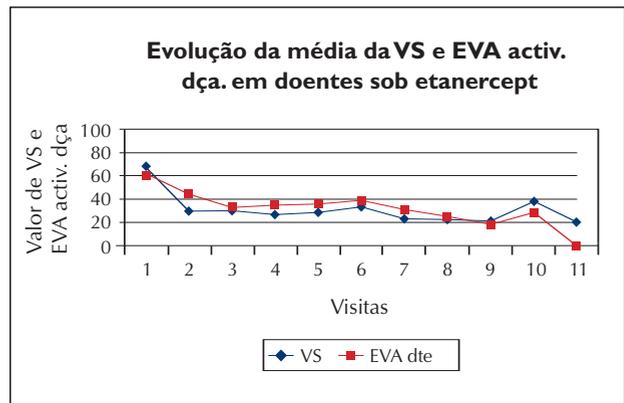


Figura 2. Evolução das médias da VS e da avaliação da actividade da doença pelo doente ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

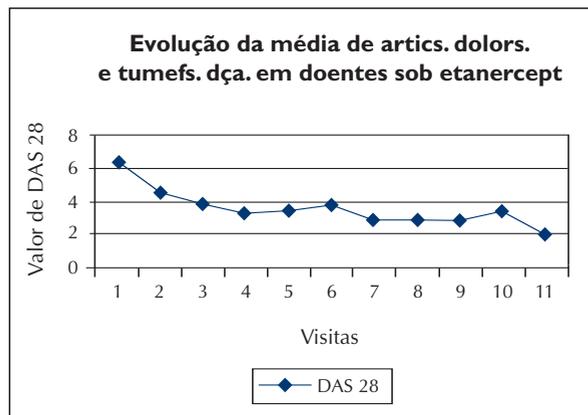


Figura 3. Evolução da média do DAS 28 ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

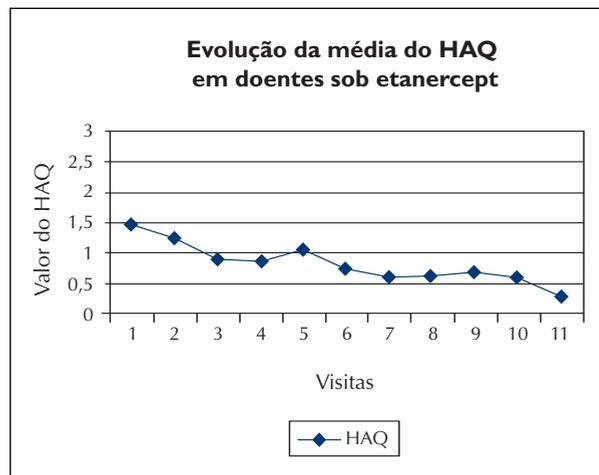


Figura 4. Evolução da média do questionário HAQ ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

avaliados, excepto o HAQ, revelaram uma melhoria, (Figuras 5 a 8): evolução da média de articulações dolorosas de 8,8 para 0, articulações tumefactas de 8,5 para 1,5, VS de 45,2 para 33, avaliação da actividade da doença pelo doente por EVA de 60,8 para 30, *score* DAS28 de 5,4 para 3,1 e HAQ de 1,5 para 1,7. Também neste caso as últimas avaliações correspondem a 1 ou 2 doentes e por isso a análise estatística reporta-se à comparação entre a visita inicial e a antepenúltima visita (28 meses de terapêutica). Entre estas duas avaliações verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do DAS28 (5,4 vs. 3,6; $p < 0,01$), mas não do HAQ (1,5 vs. 1,5; NS). A comparação da redução do DAS28 e do HAQ entre os doentes tratados com infliximab e os doentes tratados com etanercept não

revela diferenças estatisticamente significativas, embora o HAQ à antepenúltima visita seja significativamente inferior nos doentes tratados com etanercept (0,7 vs. 1,5; $p < 0,05$). Oito dos 22 doentes não foram avaliados desde o início do tratamento, mas apenas entre 5 meses e 1 ano depois, pelo que se considerou a sua primeira avaliação protocolada a par com a segunda dos outros doentes. Duas das doentes incluídas em 2003 neste tratamento tinham sido previamente tratadas com anakinra, mas sem resposta clínica, tendo-se registado as suas primeiras avaliações a par com as dos restantes doentes. Em 3 doentes houve necessidade de aumentar a dose inicial de infliximab para 5 mg/Kg de 6/6 semanas e em outros 3 doentes houve necessidade de aumentar apenas a frequência

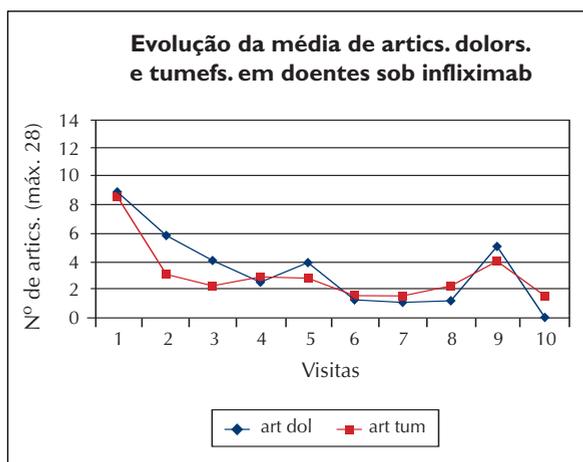


Figura 5. Evolução das médias das articulações dolorosas e tumefactas ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

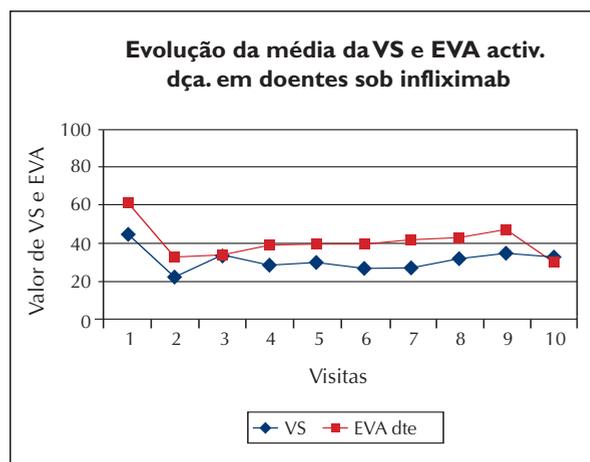


Figura 6. Evolução das médias da VS e da avaliação da actividade da doença pelo doente ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

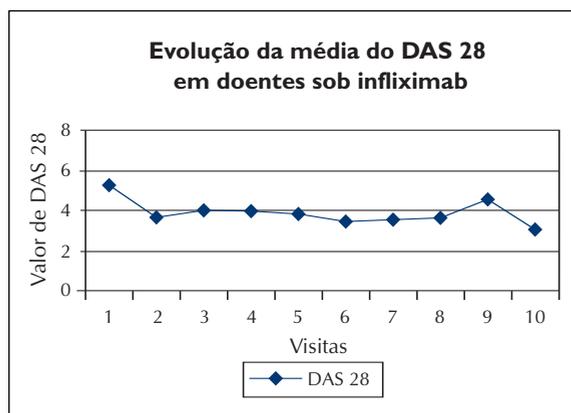


Figura 7. Evolução da média do DAS 28 ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

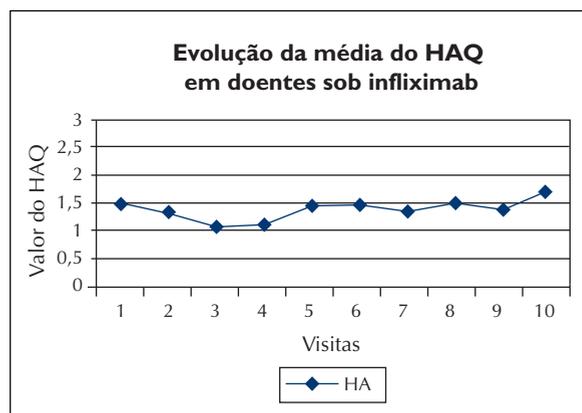


Figura 8. Evolução da média do questionário HAQ ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

para 6/6 semanas, mantendo-se a dose de 3mg/Kg. Actualmente, duas dessas doentes, por ineficácia, de acordo com o *Consensus* da Sociedade Portuguesa de Reumatologia para utilização de DMARDs biológicos²¹, mudaram de terapêutica biológica: uma para o etanercept e outra para o adalimumab, ambas com critérios de resposta clínica até ao momento.

Das 125 avaliações no total, registaram-se valores em falta (*missing values*) para a VS e o DAS28 em 17,6% das mesmas (n=22) e para o HAQ de 4% (n=5).

Avaliação radiográfica

Etanercept

Foi possível avaliar radiologicamente 10 dos 13

doentes sob etanercept (1 doente não atingiu ainda 1 ano de terapêutica e em 2 doentes não existiam dados da avaliação radiológica inicial). O *score* de Sharp modificado por van der Heijde médio inicial dos doentes tratados com etanercept era de $69,8 \pm 21,1$, o *score* médio final foi de $71,8 \pm 19,54$ e a progressão radiológica (diferença entre o *score* médio inicial e final) foi de $2,0 \pm 11,5$ (Figura 9). 4 doentes apresentaram progressão radiológica ($12,3 \pm 9,7$) e 6 doentes não tiveram progressão radiológica ou registaram diminuição do *score* de Sharp modificado por van der Heijde ($-4,8 \pm 6,5$). Dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica 2 não eram tratados concomitantemente com MTX, por contra-indicação, e um utilizava irregularmente doses não superiores a 5mg/semana, por intolerância.

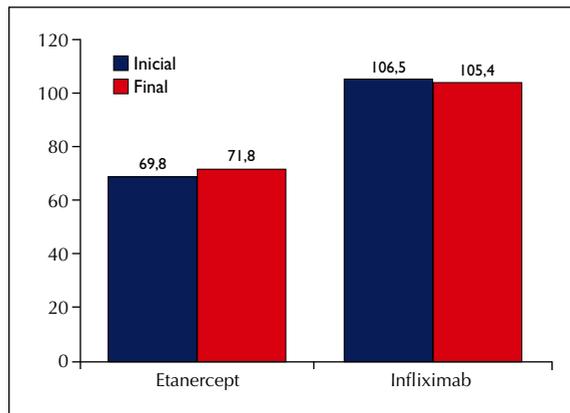


Figura 9. Evolução do score de Sharp modificado por van der Heijde nos doentes tratados com Infiximab e com Etanercept. Diferenças não significativas entre a avaliação inicial e final para ambos os fármacos. Comparação da evolução radiológica entre os dois fármacos sem diferenças significativas.

Infiximab

Foi possível avaliar radiologicamente 17 dos 22 doentes sob infliximab (4 doentes não atingiram ainda 1 ano de terapêutica e num doente não existiam dados da avaliação radiológica inicial). O *score* de Sharp modificado por van der Heijde médio inicial dos doentes tratados com infliximab era de $106,5 \pm 71,9$, o *score* médio final foi de $105,4 \pm 68,2$ e a progressão radiológica (diferença entre o *score* médio inicial e final) foi de $-1,1 \pm 14,7$ (figura 9). 4 doentes apresentaram progressão radiológica ($17,5 \pm 11,6$) e 13 doentes não tiveram progressão radiológica ou registaram diminuição do *score* de Sharp modificado por van der Heijde ($-6,8 \pm 10,2$). Dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica um não era tratado concomitantemente com MTX à data do início do infliximab por intolerância, tendo reiniciado e tolerado o MTX na dose de 10 mg/semana após alguns meses de terapêutica com infliximab. Esta doente necessitou também do aumento da dose de infliximab para 5mg/Kg de 6/6 semanas de forma a alcançar o controlo da doença. Noutra das doentes com progressão radiológica foi necessário aumentar a dose do infliximab para 5mg/Kg de 6/6 semanas para o controlo adequado da doença. As duas restantes doentes que tiveram progressão radiológica efectuavam terapêutica concomitante com MTX 15 mg/semanal e apresentavam um bom controlo da doença com o infliximab na dose habitual de 3mg/Kg de 8/8 semanas.

Eventos adversos

Etanercept

Em 2001, três doentes interromperam definitivamente o etanercept após pouco tempo de terapêutica (não tendo sido por isso avaliados em termos de eficácia): 1 por detecção de uma neoplasia uterina (tinha 1 mês de tratamento); 1 por pneumonia em doente traqueostomizada (após 5 meses de tratamento); 1 para realização de artroplastias, após 2 meses de tratamento, tendo optado por não reiniciar o fármaco por se sentir melhor.

Durante o tempo de administração deste agente (ver Quadro 2), registaram-se eventos adversos em 12 dos 13 doentes que mantiveram a terapêutica, tendo apenas um necessitado de internamento (colecistite aguda) e os restantes motivado suspensão temporária do agente biológico. A maioria dos eventos adversos foram relacionados com patologias infecciosas – 7 infecções respiratórias superiores agudas, duas sinusites agudas, 1 caso de zona, 5 infecções urinárias (4 das quais na mesma doente), uma infecção de uma calosidade no pé, uma colecistite, uma oncomicosose crónica. Foram ainda registados: 1 derrame ocular, 2 casos de metrorragias, 1 caso de alopecia, diarreia e macrocitose em doente com 22,5 mg semanais de MTX, 1 caso de cefaleias, 2 lombalgias mecânicas, 1 episódio de azia. Foram realizadas seis cirurgias em 4 doentes – colecistectomia, cataratas, uma artroplastia total da anca e 3 artroplastias totais do joelho – sem terem ocorrido complicações. Nove dos 13 doentes aumentaram de peso (70%), sendo o peso inicial médio de 64,5 Kg, aos 3 meses de 68,2 Kg e o final de 65,2 Kg (Quadro 2).

Infiximab

Três doentes interromperam definitivamente este agente pouco tempo após o início da terapêutica (não tendo sido por isso avaliados em termos de eficácia): em 2000, por glioblastoma fronto-parieto-temporal, após 5 meses de terapêutica; em 2001, um doente por morte súbita de causa não apurada (1 mês após a primeira infusão e no contexto de múltiplos factores de risco cardiovasculares) e outro doente após pielonefrite grave (1 mês após a primeira infusão). Uma quarta doente, com terapêutica iniciada há 17 meses, registou em 3 infusões sucessivas hipotensão, «flush» e mal-estar geral, tendo o quadro melhorado com a interrupção da perfusão e administração de hidrocortisona e anti-histamínicos. Este quadro surgiu após suspensão temporária do infliximab por quadro de

Quadro 2. Eventos Adversos Ligeiros da Terapêutica com Etanercept e Infiximab na População de Doentes da UR do HEM

Agente biológico	Etanercept	Infiximab
Infecção respiratória superior aguda	7	15
Sinusite aguda	2	1
Infecção por herpes zooster	1	1
Infecção urinária	5	0
Infecção de calosidade do pé	1	0
Colecistite	1	0
Onicomicose crónica	1	0
Reacção alérgica (<i>flush</i> , mal-estar, urticária)	0	4
Tromboflebite da perna	0	1
Otite média aguda	0	1
Herpes labial	0	1
Abcesso dentário	0	1
Conjuntivite	0	1
Infecção peri-ungueal	0	1
Cólica renal	0	1
Angor	0	3
Cefaleias	1	1
Metrorragia	2	1
Diarreia	0	2
Vertigens	0	2
Sabor metálico	0	1
Insuficiência cardíaca	0	1
Fractura traumática de dedo da mão	0	1
Aumento de peso	9	18
Sabor metálico	0	1
Aumento de transaminases em doente medicado com metotrexato	0	1
Alopécia, diarreia e macrocitose em doente a tomar 22,5 mg semanais de metotrexato	1	0
Derrame ocular	1	0
Lombalgia mecânica	2	0
Azia	1	0
Nódulos reumatóides em doente medicado com metotrexato	0	1
Ruptura de tendão extensor de dedo da mão	0	1

diarreia. Tendo em conta a gravidade e persistência das manifestações de hipersensibilidade decidiu-se interromper definitivamente a terapêutica com infliximab. Esta doente foi incluída no grupo de 22 doentes submetidos a avaliação de eficácia.

Ao longo de 3 anos, foram registados eventos adversos em 18 dos 22 doentes (ver Quadro 2), os quais apenas num caso motivaram internamento (tromboflebite), e nos outros suspensão temporária do agente biológico: 15 infecções respiratórias agudas, uma sinusite aguda, 1 caso de zona, uma otite média aguda, 1 herpes labial, 1 abcesso dentá-

rio, uma tromboflebite, uma conjuntivite, uma infecção peri-ungueal, uma ruptura de tendão extensor do punho, 3 episódios de angor (na mesma doente), uma cólica renal, 1 caso de cefaleias, 1 caso de metrorragia, 2 episódios de «flush» durante a infusão (resolvidos com a administração de hidrocortisona e.v.), 2 episódios de diarreia, 2 episódios de vertigens, 1 episódio de sabor metálico, 1 aumento de transaminases em doente medicada com MTX e sulfasalazina, que reverteu após a suspensão temporária de ambos, 1 caso de aparecimento de nódulos reumatóides, em doente sob MTX, 2 episódios de urticária, 1 caso de insuficiên-

cia cardíaca, uma fractura traumática de um dedo da mão. Dezoito dos 22 doentes aumentaram de peso (81,8%), sendo o peso inicial médio de 69,4 Kg, aos 3 meses de 71,7 Kg e o final de 73,1 Kg (Quadro 2).

Discussão

Um dos dados mais relevantes deste trabalho foi a confirmação, na prática clínica, de que o etanercept e o infliximab apresentam um bom equilíbrio entre eficácia e segurança, traduzindo-se na manutenção da terapêutica com etanercept em 81,3% dos doentes e na manutenção da terapêutica com infliximab em 76% dos doentes. Estes resultados são comparáveis ao estudo observacional sueco já referido⁷ e sugerem que estas terapêuticas tenham uma probabilidade de manutenção superior ao MTX, o qual, num estudo observacional português, se mantinha em utilização em 64,6% dos doentes ao fim de 3 anos²². Também os resultados aos dois anos do estudo comparativo MTX vs. Etanercept em doentes com artrite inicial² sugerem esta maior probabilidade de manutenção das terapêuticas bloqueadoras do TNF- α em relação ao MTX: 75% mantiveram o etanercept e apenas 59% continuaram o MTX.

A eficácia do etanercept e do infliximab sobre as manifestações inflamatórias, avaliado pelo DAS28, foi muito significativa e não foram detectadas diferenças com significado estatístico entre os 2 fármacos. A melhoria funcional, avaliada pelo HAQ, foi significativa no caso do etanercept, mas não houve melhoria no grupo do infliximab, sendo o HAQ final atingido pelos doentes tratados com etanercept significativamente inferior ao HAQ final dos doentes tratados com infliximab. Estes dados não estão em consonância com os ensaios clínicos e com os estudos observacionais prévios e poderão ser explicados, pelo menos parcialmente, pelo facto dos doentes com infliximab terem sido os primeiros a iniciar terapêutica biológica no HEM e constituírem, por isso, um subgrupo de doentes com uma forma de doença particularmente grave, como aliás é sugerido por um *score* radiológico inicial médio mais elevado (106,5 vs. 69,8) e por um número médio de DMARDs prévios mais elevado (3,9 vs. 2,8), apesar da duração de doença ser semelhante. Por outro lado, os doentes tratados com infliximab foram sempre clinicamente avaliados no dia em que é feita a perfusão

endovenosa o que para alguns doentes correspondeu a um momento em que se estava a reiniciar a actividade inflamatória, podendo este facto influenciar o DAS28 e o HAQ do grupo de doentes tratados com este fármaco.

Em ambos os grupos terapêuticos foi documentada uma paragem da progressão radiológica (ausência de diferença estatisticamente significativa entre o *score* radiológico inicial e o final), não se tendo registado diferenças estatisticamente significativas na variação do *score* de Sharp modificado por van der Heijde entre os 2 fármacos. No entanto, verificou-se uma maior frequência de doentes com progressão radiológica no grupo do etanercept (40% dos doentes radiologicamente avaliados) em relação ao grupo do infliximab (23,5%). Uma possível explicação para esta observação é o *score* radiológico inicial ser mais elevado no grupo tratado com infliximab, o que poderá significar uma posterior taxa de evolução radiológica mais lenta. É também interessante verificar que 3 dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica sob terapêutica com etanercept não estavam a fazer terapêutica com MTX concomitante (2 casos), ou estavam com uma dose sub-terapêutica (1 caso). Estes dados poderão estar relacionados com a maior eficácia da associação MTX – etanercept, como é sugerido por um trabalho recentemente apresentado²³ e pelos resultados preliminares do estudo TEMPO²⁴. Dois dos 4 doentes tratados com infliximab que apresentaram progressão tinham tido necessidade de aumentar a dose para 5mg/Kg de 6/6 semanas.

Tal como previamente relatado⁷, uma percentagem significativa de doentes tratados com infliximab (27,3%) teve necessidade de aumentar a dose e/ou a frequência da perfusão para obter o controlo da doença. Mesmo optimizando a terapêutica, 2 doentes mantiveram actividade persistente da doença e foi mudada a terapêutica para etanercept num caso e para adalimumab noutro, em ambos com boa resposta clínica.

Da análise de segurança destaca-se a ausência de qualquer caso de tuberculose entre os doentes tratados com etanercept ou com infliximab, o que não será alheio ao cumprimento rigoroso das recomendações de profilaxia da tuberculose nos doentes tratados com antagonistas do TNF- α ²¹. Os efeitos adversos graves neoplásicos surgiram precocemente no decurso da terapêutica, não estando provavelmente estes fármacos implicados na sua etiologia. Não se pode, contudo, excluir um papel

acelerador no desenvolvimento da neoplasia. As infecções foram frequentes, embora faltem dados comparativos de uma população de doentes com AR tratada apenas com MTX para se poder estabelecer um nexo de causalidade entre estas infecções e a terapêutica com etanercept ou com infliximab. Apesar de frequentes, houve apenas duas ocorrências infecciosas graves (uma pielonefrite aguda e uma pneumonia), o que poderá ser explicável por todos estes doentes terem sido alvo de um seguimento clínico muito atento, com um baixo limiar de suspeição para qualquer complicação infecciosa, adiando-se sempre a infusão de infliximab à mínima suspeita de infecção e dando instruções claras aos doentes sob etanercept para não administrarem o fármaco em caso de sintomas de infecção. Todos os doentes tinham indicação para contactar imediatamente a Unidade de Reumatologia do HEM em caso de suspeita de patologia infecciosa e foi feita terapêutica antibiótica empírica imediata para as suspeitas de infecções respiratórias e urinárias. As intervenções cirúrgicas foram efectuadas pelo menos 1 mês após a última infusão de infliximab e pelo menos 1 semana após a última injeção de etanercept. Julgamos fundamental este conjunto de medidas de profilaxia de infecções graves para todos os doentes sob terapêutica biológica. Tal como havíamos previamente relatado¹³, confirmámos a tendência para o aumento ponderal dos doentes tratados com etanercept e infliximab, apesar da redução da dose de prednisona.

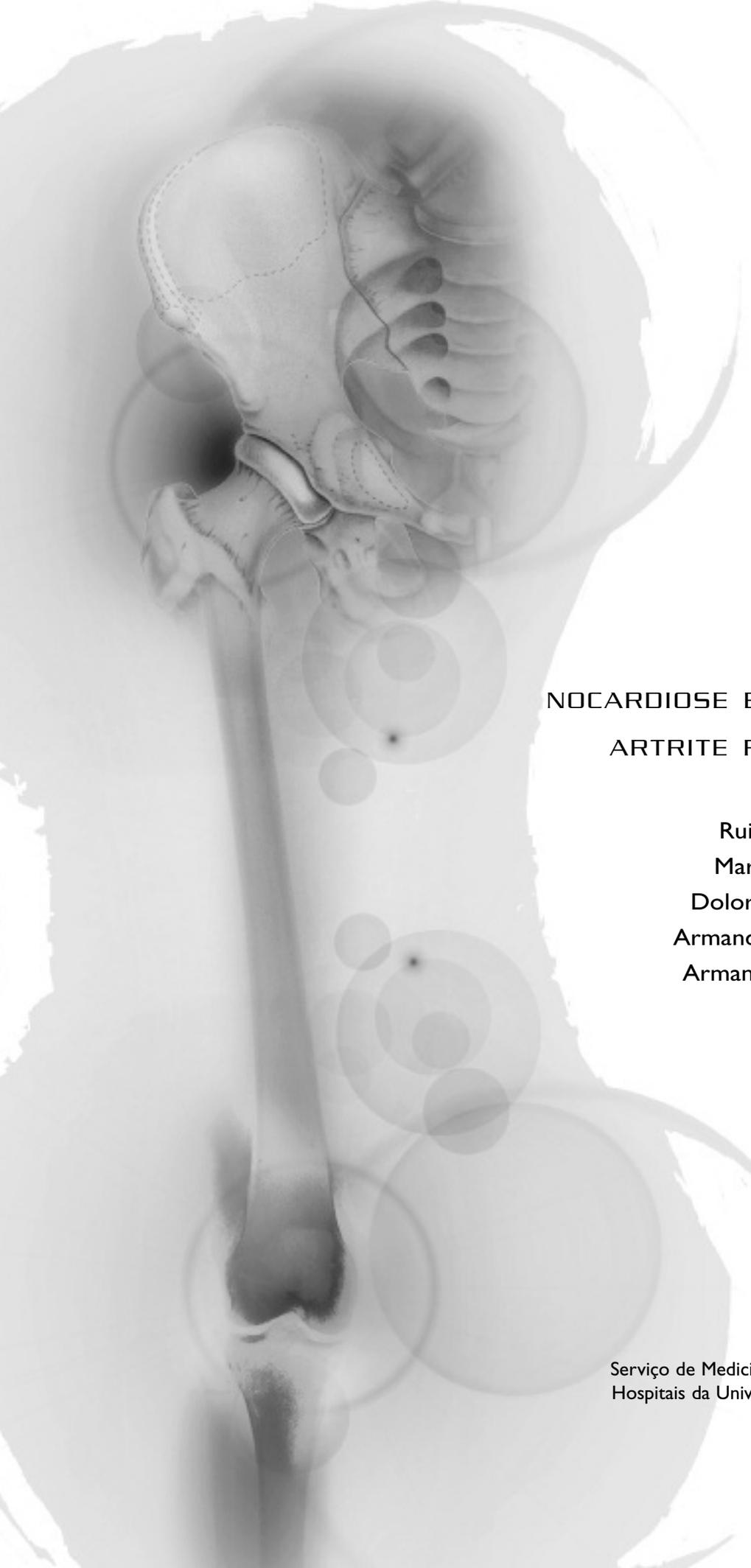
Conclusão

Globalmente, os dados deste estudo observacional confirmam que a terapêutica com etanercept ou com infliximab constitui uma excelente opção para os doentes com AR refractária aos DMARDs convencionais, devendo ser realizada exclusivamente em centros especializados sob avaliação protocolada e estreita vigilância médica.

Referências Bibliográficas

- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate; *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group; *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003785.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The AR-MADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J, Hua Y, Teoh L, Fischkoff S et al. Adalimumab (D2E7), A Fully Human Anti-TNF- α Monoclonal Antibody, Inhibits the Progression of Structural Joint Damage In Patients with Active RA Despite Concomitant Methotrexate Therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (suppl 9): S205.
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793-8.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.
- <http://www.jointandbone.org/news/200206/news20020625a.cfm>
- Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 42 (suppl 1): 178.
- Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, Euller-Ziegler L. Etanercept—infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF α . *Presse Med* 2002; 31: 1836-9.
- <http://www.jointandbone.org/news/200210/news20021028a.cfm>
- Fonseca JE, Canhão H, Cruz M, Valério B, Castelão W, Mesquita T, C Resende, C Macieira, JA Pereira Silva, J Branco, M Viana Queiroz. Weight Gain Associated with the Administration of Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (suppl 9): S170.

14. Cruz M, Branco JC. Resultados em mais de um ano de terapêuticas biológicas em doentes com artrite reumatóide. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2002, 27 (2): 79-100.
15. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. *Jornal CIAR* 2001; 11: 113-118.
16. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
17. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
18. Fries JE, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
19. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
20. <http://www.emea.eu.int/>.
21. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-189.
22. Fonseca JE, Viana Queiroz M. Estudo da eficácia, tolerância e aceitabilidade da terapêutica da artrite reumatóide com metotrexato- experiência dos últimos 10 anos. *Boletim CIAR* 1997, 7: 83-88.
23. Cohen J, Zaltni S, Kaiser MJ, Jorgensen C, Bozonnat MC, Daurès JP, Sany J. The secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 167.
24. van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Radiographic Outcomes of a double-blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis (the Tempo Trial). *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl): S122.



**NOCARDIOSE EM DOENTE COM
ARTRITE REUMATÓIDE**

**Rui Melo
Maria Rial
Dolores Nour
Armando Malcata
Armando Porto**

Serviço de Medicina III – Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Os doentes reumáticos, submetidos a terapêuticas imunossupressoras, estão predispostos a infecções oportunistas. Os autores descrevem o caso clínico dum doente com Artrite Reumatóide tratado, inicialmente, com Metotrexato em baixa dose por curto período, seguido dum outro, mais longo, com Ciclosporina e que desenvolveu um quadro de piodermite e microabscessos cerebrais, com isolamento de *Nocardia ssp.* Um ano após ter cumprido doze meses de antibioticoterapia, surge reinfecção cutânea, não estando, então, sob imunossupressores.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Nocardiose; Metotrexato; Ciclosporina; Hidroxicloroquina.

ABSTRACT

Rheumatic patients, submitted to immunosuppressive agents, have an increased risk of opportunistic infections. The authors report the case of a patient with Rheumatoid Arthritis that had been treated with Methotrexate, in low dosis and by a short period of time, and afterwards with Cyclosporin, for a longer period, that developed pyodermatous lesions and micro abscess in the central nervous system with isolation of *Nocardia ssp.* One year after consecutive twelve months of antibiotics therapy, cutaneous infection relapses, not in use of immunosuppressive therapy.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Nocardiosis; Methotrexate; Cyclosporin, Hydroxychloroquine.

NOCARDIOSE EM DOENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

Rui Melo*, Maria Rial*, Dolores Nour**,
Armando Malcata***, Armando Porto****

Introdução

Os doentes submetidos a imunossupressão estão predispostos ao risco de infecções oportunistas.

A Nocardiose é causada por seis espécies do microrganismo *Nocardia*, um comensal do solo. Pode atingir os doentes portadores de imunodeficiência celular, sendo o pulmão o órgão mais frequentemente comprometido, seguido do sistema nervoso central e da pele. Os atrasos, no diagnóstico e no tratamento, podem ocasionar grande risco de mortalidade para os doentes.

Por outro lado, pode-se correr o risco de exacerbação das doenças de base ao retirar-se a imunossupressão farmacológica, durante o tratamento da infecção.

Caso Clínico

AJE, 51 anos, serralheiro, com artrite reumatóide, seropositivo para os factores reumatóides IgM, de nove anos de evolução com atingimento dos ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, ancas, joelhos, tíbio-társicas e pés. No início foi medicado com metotrexato 5mg/semana, administrado por seis meses, com ausência de resposta clínica e, a seguir, ciclosporina – 2,5 mg/dia por três anos e suspensa por aparecimento de febre, cefaleias, vômitos, insónia, apatia, ideação suicida, crise convulsiva e aparecimento de lesões nodulares subcutâneas na coxa direita, de aspecto inflamatório e com flutuação. O exame directo do pús revelou microorganismos, com aspecto de filamentos gram-positivos e a cul-

tura foi positiva para *Nocardia ssp*. A tomografia computadorizada crânio-encefálica revelou presença de lesões circunscritas sugestivas de micro abscessos, desvio da linha média e edema cerebral. A ressonância nuclear magnética cerebral confirmou múltiplos abscessos de pequenas dimensões.

Foi tratado com sulfadiazina associada a cefotaxima e imipenem por oito semanas e depois, cotrimoxazol por nove meses. Passou a apresentar episódios repetidos de *flare articular* (sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides e prednisona – 10 mg/dia), porém, com pouca resposta, sendo, então, observado na nossa consulta. Introduziu-se terapêutica com sulfasalazina – 2 g/dia por três meses e suspensa por intolerância gástrica. Passou a fazer uso isolado, desde então, de hidroxicloroquina – 400 mg/dia.

Em Abril de 2002, foi internado com quadro de pápulas na coxa esquerda e poliartrite simétrica com 20 articulações dolorosas e 26 tumefactas numa contagem de 28, rigidez matinal superior a 2 horas, despertares nocturnos por dor, limitação funcional classe III (ACR) e DAS 28 (3v) =7.57. Os exames laboratoriais revelaram: hemograma com linfopenia, bioquímica sérica sem alterações, PCR=3.23mg/dl, VS=66 mm, urina tipo II = normal, proteinúria de 24 horas = 207.0mg/tempo, proteinograma electroforético com hipogamaglobulinemia, imuno-electroforese com IgG=4.67 mg (7.51-15.60), IgA=4.43 mg (0.82-4.53), IgM=1.22 mg (0.46-3.04); Rx do tórax: normal; tomografia computadorizada torácica com duas lesões nodulares com 1 cm de diâmetro aproximado no lobo pulmonar inferior direito; tomografia computadorizada crânio-encefálica sem anormalias. Foram realizadas biópsias numa das lesões da pele da coxa esquerda (na cultura, isolou-se *Nocardia ssp* com sensibilidade a amoxicilina + ácido clavulânico, cefotaxima e trimetropim/sulfametoxazol) e de uma das lesões nodulares do pulmão, cuja histopatologia revelou processo inflamatório inespecífico.

*Internos do Internato Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia

**** Director do Serviço de Medicina III e Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Foi administrado sulfadiazina (2 g) oral 4 vezes ao dia, que se suspendeu, dois dias depois, por litíase renal, tendo iniciado, então, cotrimoxazol 960 mg 3 vezes ao dia. Administrou-se, durante o internamento, metilprednisolona, 125 mg EV (dose única) com melhoria clínica, da contagem articular, e da capacidade funcional e realizou-se, também, infiltração dos joelhos com 40 mg de acetato de metilprednisolona. Optou-se pela introdução do metotrexato na dose inicial de 7.5 mg/semana, aumentado, após duas semanas, para 10 mg/semana, em associação a hidroxicloroquina 400 mg/dia. Aquando da alta, negava rigidez matinal e despertares nocturnos por dor; limitação funcional classe I (ACR) e, ao exame objectivo articular, 10 articulações tumefactas e 8 dolorosas numa contagem de 28.

Discussão

A *Nocardia* spp foi descrita por Nocard, em 1889. Compreende um grupo de bactérias gram-positivas, imóveis, aeróbias e com fraca propriedade álcool-ácido resistente. São habitantes naturais do solo e participam na decomposição de material orgânico. Há seis espécies de *Nocardia* associadas a doença humana: *N. asteroides*, *brasiliensis*, *otitidiscaviarum* (*caviae*), *transvalensis*, *farcinica* e *nova*. A *N. asteroides* é responsável por mais de 85% das infecções por *Nocardia*, no ser humano^{1,2}.

A nocardiose ocorre mundialmente. Nos EUA, são diagnosticados, anualmente, cerca de 1.000 novos casos, 85% dos quais com atingimento pulmonar e/ou sistémico. A doença é mais comum em adultos do que em crianças e mais nos homens que nas mulheres³.

O risco de doença pulmonar ou disseminada é maior em pessoas com deficiência da imunidade celular como: uso de corticosteróides ou de imunossuppressores, SIDA. Outros doentes de risco são os portadores de linfomas, disgamaglobulinémia, doenças pulmonares crónicas e alcoolismo. A splenectomia é um factor predisponente⁴.

Os organismos *Nocardia* atingem o corpo humano por via inalatória ou por inoculação directa na pele, após trauma. São patógenos intracelulares que, após serem captados pelos fagócitos, interferem com os mecanismos de oxidação, fusão dos fagossomas e bloqueio da acidificação^{2,4}.

O local mais comum de infecção pelo *N. asteroides* é o pulmão, comprometido em mais de 70%

dos casos. As formas de apresentação incluem pneumonite necrotizante, pneumonia, nódulos múltiplos, abscessos miliares, cavitação e empiema. Posterior disseminação hematológica ocorre em 50% dos casos. Mais de 30% dos doentes desenvolvem abscesso cerebral (múltiplos e multiloculados). A meningite crónica, não associada ao abscesso, é raramente descrita. A infecção da pele pode ocorrer de três formas: celulite, síndrome linfocutânea ou actinomicetoma. Contudo, qualquer outro órgão pode ser atingido, nomeadamente as articulações, ossos, rins, coração, seios nasais e o olho.

A nocardiose costuma ser insidiosa e crónica; porém, nos indivíduos imunossuprimidos, pode ser aguda e disseminar-se rapidamente^{1,2,5,13}.

O diagnóstico definitivo consiste no isolamento e identificação do organismo nas amostras biológicas².

A abordagem terapêutica para a Nocardiose inclui a utilização de antibióticos e, para as complicações supurativas, a drenagem cirúrgica. O dilema terapêutico surge nos doentes portadores de LES ou AR, com actividade da doença e necessitando de doses mais altas de corticosteróides ou de terapêutica modificadora da doença (imunossuppressores), o que pode agravar ou prolongar a infecção.

O antibiótico de primeira linha para *Nocardia* é a sulfonamida. Inicialmente, deve utilizar-se a sulfadiazina, na dose de 6 a 8 gramas por dia, divididas em 4 tomas. Após o controlo da doença, 4g/dia pode ser a dose administrada até o final, isto é, 6 a 12 meses, se não houver compromisso do SNC. Muitos autores recomendam um curso prolongado do tratamento antibiótico (9 a 12 meses) para prevenir recidivas. Quando há contra indicações para o uso deste, podem utilizar-se: imipenem, ampicacina, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacina, minociclina e co-trimoxazole; a adição de trimetropim ao sulfametoxazole reduz a concentração inibitória mínima do último (efeito sinérgico)^{1,2}.

A mortalidade da Nocardiose pulmonar ou disseminada, sem compromisso do SNC, será inferior a 5%. Os factores de pior prognóstico incluem: tratamento com corticosteróides e agentes citotóxicos, infecção disseminada em mais de dois órgãos, atingimento do SNC e atraso do diagnóstico e tratamento^{1,2}.

Os doentes devem ser seguidos por, pelo menos, seis meses, após o termo do tratamento¹.

Numa revisão da literatura, alguns poucos casos de Nocardiose são descritos nas doenças reumáti-

cas, associados ao uso de imunossuppressores.

- Gruberg e colaboradores descrevem o primeiro caso de Nocardiose pulmonar num doente com artrite reumatóide, sob tratamento com imunossuppressores associados a prednisona⁶.
- Cornelissen e colaboradores descrevem o caso de uma mulher de 71 anos com artrite reumatóide, de longa evolução, que apresentou pleurite, infiltração pulmonar e pancitopenia sob baixa dose de metotrexato. Evoluiu com insuficiência respiratória fatal. Culturas de fragmentos do pulmão pós-morte revelaram crescimento de *Nocardia asteroides*⁷.
- Narushima e colaboradores apresentam um caso dum homem de 69 anos com artrite reumatóide que, sob corticoterapia, desenvolve Pneumonia por *Nocardia asteroides*⁸.
- Keegan e colaboradores descrevem um caso, intitulado: «Nocardiose associada com artrite reumatóide em uso de baixas doses de metotrexato»⁹.
- Michel e colaboradores descrevem dois casos de complicações infecciosas fatais – pneumonia por legionela e múltiplos abscessos cerebrais causados por *Nocardia asteroides* – em dois doentes com forma agressiva da doença de Still do adulto sob tratamento combinado de corticosteróides e metotrexato¹⁰.
- Flood e colaboradores descrevem um caso fatal de pneumonia por *Pneumocystis carinii* num doente com artrite reumatóide tratado com baixa dose de metotrexato em associação a corticosteróides¹¹.
- Aindingoz e colaboradores, apresentam o caso de uma mulher de 65 anos, portadora de *psoriasis vulgaris* e artrite psoriática com múltiplas infiltrações de corticosteróides intra-articulares no dorso da mão direita e que, um mês após a última infiltração, apresentou lesões pápulo pustulosas na mão direita, sem história de trauma prévio, mas com antecedentes de jardinagem (cultivo de flores). O estudo microbiológico do líquido aspirado das lesões identificou *Nocardia brasiliensis*¹².
- Mok e colaboradores descrevem seis casos de nocardiose, numa série de 215 doentes com lúpus eritematoso sistémico em Hong Kong. Realizaram, também, uma pesquisa na *Medline* de 1966 a 1995 e encontraram outros 26 casos. Todos os casos, à excepção de um, foram causados por *Nocardia asteroides*. A mortalidade foi alta (35%), principalmente com o envolvimento do SNC. A maioria dos doentes fizera corticoterapia, isolada ou em associação a azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil

ou ACTH, sendo num, associada a cloroquina. Concluíram que um alto índice de suspeita clínica, uma oportuna investigação diagnóstica e a introdução, o mais cedo possível, de terapia empírica, são os princípios essenciais da abordagem desta infecção¹³.

- Heathcote e colaboradores descrevem um caso de uma mulher de 60 anos com Síndrome de Sjögren, medicada com prednisolona, que fez uma perfuração da córnea. Após ceratoplastia, evoluiu com grave endoftalmite causada por *Nocardia*¹⁴.
- La Civita e colaboradores descrevem um doente com polimiosite e positivo para anti-Jo-1 que, sob tratamento com imunoglobulina e corticosteróide, apresentou, como complicação, um empiema pleural por *Nocardia*¹⁵.
- Gupta e colaboradores, descrevem o caso de um doente portador de Polimiosite, que adquiriu nocardiose pulmonar, durante internamento hospitalar¹⁶.

Conclusão

As infecções oportunistas não devem ser negligenciadas nos doentes com imunossupressão adquirida, devida a terapia farmacológica. A utilização de metotrexato, mesmo em baixa dose, aumenta o risco deste tipo de infecção, principalmente se associado a corticoterapia.

Não se encontrou qualquer referência a nocardiose em doentes com artrite reumatóide sob administração de ciclosporina, para além deste que se descreve.

Deve-se estar atento à utilização crescente das terapias biológicas: os anti TNF – alfa (Infliximab, Etanercept e Adalimumab) e o IL – 1ra (Anakinra) para algumas doenças reumáticas e que predispõe os doentes a uma imunossupressão contínua e um risco aumentado para as infecções oportunistas.

Endereço para correspondência

Rui Gomes de Melo
Rua da Escola, Lote 2 A, Esquerdo
3515 - 125
Abraveses – Viseu
E-mail: rui.melo.3@netvisao.pt

Referências

1. Filice GA: Nocardiosis, in Fauci SA, Braunwald E, Iselbacher JK, Wilson JD, Martin JB, Kasper LD, Hauser LS, Longo DL: Harrison's Principles of Internal

- Medicine, McGraw – Hill, 1998, pp 987-989
2. Lerner PI: Nocardial species, in Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): Principles and practice of Infectious Diseases (ed 3). New York, NY, Churchill Livingstone, 1990, pp 1926-1932
 3. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, et al: Nocardial infection in the United States 1972-74. *J Infect Dis* 134: 186-189, 1976
 4. Beaman BL, Beaman L: Nocardia species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 7: 213-264, 1994
 5. Curry WA: Human nocardiosis: A clinical review with selected case reports. *Arch Intern Med* 140: 818-826, 1980
 6. Narushima M, Suzuki H, Kasai T, Tsuzuma Y, Tomita S, Endah S, Yamada M, Ohtsuka H. Pulmonary nocardiosis in a patient treated with corticosteroid therapy. *Respiratology* 2002 Mar; 7 (1): 87-9
 7. Gruberg L, Thaler M, Rozenman J, Bank I, Pras M. Nocardia asteroides infection complicating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 Mar; 18(3). 459-61
 8. Keegan JM, Byrd JW. Nocardiose associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988 Oct; 15(10): 1585-6
 9. Cornelissen JJ, Bakker LJ, Van der Veen MJ, Rozenberg-Arska M, Bijlsma JW. Nocardia asteroides pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991 Sep; 50(9): 642-4
 10. Flood DA, Chan CK, Pruzanski W. Pneumocystis carinii pneumonia associated with methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 Aug; 18(8): 1254-6
 11. Michel M, Hayem G, Rat AC, Meyer O, Palazzo E, Bletry O, Kahn ME. Fatal infectious complications in 2 patients with adult onset Still disease. *Rev med interne* 1996; 17(5): 404-9
 12. Aydingoz IE, Candan Inci, Derwent B, Hitit G. Primary cutaneous nocardiosis associated with intra-articular corticosteroid injection. *Int J dermat* 2001 Mar, 40(3): 196-8
 13. La Civita L, Battiloro R, Celano M. Nocardia pleural empyema complicating anti-Jo 1 positive polymyositis during immunoglobulin and steroid therapy. *J Rheumatol* 2001 Jan; 28(1): 215-7
 14. Gupta D, Misra R, Agarwal P, Baija SS, Dhole TN, Ayyagiri A. Hospital acquired pulmonary nocardiosis complicating polymyositis. *J Assoc Physicians India* 1995 Sep; 43(9): 641-2
 15. Mok CC, Yuen KY, Lau CS. Nocardiosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1997 Feb; 26 (4):675-683
 16. Heathcote JG, McCartney AC. Rice NS; Peacock J, Seal DV. Endophthalmitis caused by exogenous nocardial infection in a patient with Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 1990 Feb; 25(1): 29-33



**UM CASO DE POLIARTRITE
SERONEGATIVA
[1ª PARTE]**

**Margarida Cruz
Paula Araújo
Margarida Mateus
Álvaro Rosa
Jaime C. Branco**

Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de um jovem de 19 anos, de raça negra, natural da Guiné, estudante, que foi observado na consulta de Reumatologia por um quadro de poliartrite simétrica e aditiva com 8 anos de evolução, associada a tumefacção articular, bem como deformações progressivas em flexão dos 1º e 5º dedos das mãos e dos dedos dos pés, por retracção tendinosa - camptodactilia. Não tinha quaisquer outros sintomas nem alterações no exame objectivo, à excepção da poliartrite e deformações referidas e de ictiose. A avaliação laboratorial não revelou alterações, à excepção de ligeira neutropénia que normalizou e «cicatriz» laboratorial de hepatite B. São apresentadas imagens das mãos e pés do doente, bem como das radiografias realizadas.

Palavras-Chave: Poliartrite Seronegativa; Camptodactilia; Ictiose

ABSTRACT

The authors present the case report of a 19 year old male black patient, who was sent to the Rheumatology department with a symmetric polyarthritis that began 8 years ago, with articular swelling, as well as progressive bilateral flexion deformity of the 1st ad 5th hand fingers and of the toes, due to tendinous retraction - camptodactily. He had no other symptoms or abnormal findings in the observation, besides the polyarthritis and refered deformities and ictiosis. The laboratory evaluation was normal, with the exception of a slight neutropenia that normalized and a past cured hepatitis B. The images of the patients' hands and feet, as well as the radiographic evaluation are presented.

Key-Words: Seronegative Polyarthritis; Camptodactily; Ictiosis

UM CASO DE POLIARTRITE SERONEGATIVA [1ª PARTE]

Margarida Cruz*, Paula Araújo*, Margarida Mateus*,
Álvaro Rosa**, Jaime C. Branco***

Introdução

Os autores apresentam o caso clínico de um doente que se apresentou na consulta de Reumatologia por poliartrite recorrente com 8 anos de evolução, deixando o diagnóstico à discussão dos colegas que queiram participar, aventando possíveis diagnósticos. Será publicada uma discussão dos mesmos na edição seguinte da Acta Reumatológica Portuguesa.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, raça negra, 19 anos, solteiro, natural da Guiné, estudante de Comércio em Marrocos.

Enviado à consulta de Reumatologia devido a um quadro clínico com oito anos de evolução caracterizado por poliartralgias de ritmo misto atingindo inicialmente os joelhos, punhos, articulações metacarpo-falângicas (MCF) e inter-falângicas proximais (IFP) das mãos, com carácter episódico (sensivelmente de 3 em 3 meses) e rigidez articular de várias horas. Progressivamente houve envolvimento aditivo e simétrico dos cotovelos, ombros, túbio-társicas e pequenas articulações dos pés, bem como o surgimento de cervicalgias de ritmo misto e deformação em flexão por retracção tendinosa das mãos e dos pés (camptodactilia).

Negava aftose oral, uveíte, xerostomia, xeroftalmia, nódulos subcutâneos, psoríase, sintomas gastrintestinais, respiratórios, cardiovasculares ou génito-urinários. Apresentava ictiose diagnosticada aos 10 anos.

* Assistente Eventual de Reumatologia

** Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia; Professor Agregado de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Universidade Nova de Lisboa

O exame objectivo revelou um jovem emagrecido, de mucosas coradas e hidratadas, com ictiose e hiperpigmentação, sem adenomegalias periféricas. Não havia alteração das auscultações cardíaca e pulmonar nem da palpação abdominal. Tinha mobilidade ligeiramente limitada e dolorosa da coluna cervical, articulações coxofemorais, joelhos, túbio-társicas, punhos, cotovelos e IFP das mãos, bem como tumefacção dos joelhos com choque da rótula bilateral, dos cotovelos, punhos, IFP das mãos e MCF. Também eram aparentes deformações irreduzíveis em flexão dos dedos das mãos, principalmente os 1º e 5º, e dos dedos dos pés (camptodactilia), sem espessamento da pele, sem alteração da distribuição das faneras e sem microstomia.

Da história familiar havia a salientar ictiose e camptodactilia num irmão de 14 anos e camptodactilia numa irmã de 17 anos. Um irmão com 8 anos não padecia de qualquer destas alterações. Os pais e tios eram aparentemente saudáveis (Fig. 1).

Analicamente tinha hemograma normal, à ex-

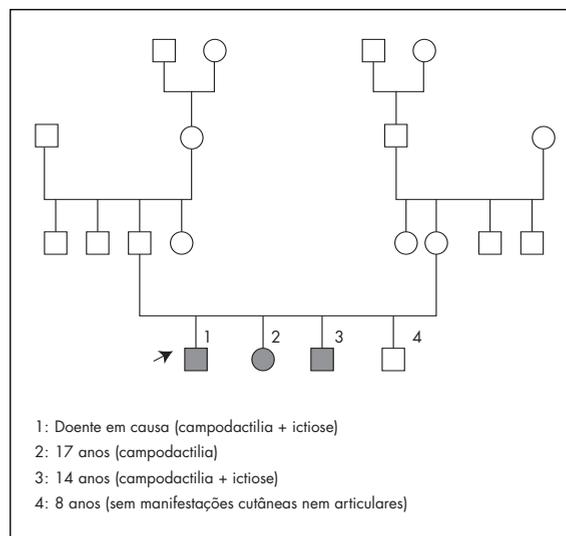


Figura 1. Árvore genealógica do doente em causa

cepção de neutropénia (1.500 neutrófilos), que normalizou ao fim de 14 dias, VS 6 mm, PCR negativa, bioquímica e urina II sem alterações. A pesquisa de ANA e ENA foi negativa, bem como os factores reumatóides, ANCA, VDRL, Hudleson, Rosa de Bengala, Widal, serologias para HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2 e hepatite C. Havia uma «cicatriz» laboratorial de hepatite B. O ecocardiograma e a ecografia abdominal não revelaram alterações. A prova de Mantoux foi negativa com 2U PPD. A radiografia de torax não revelava alterações.

Foi feita artrocentese de um joelho, tendo os exames bacteriológico, micológico e micobacteriológico directo sido negativos, aguardando-se o resultado cultural para micobactérias. Os exames bacteriológico, micológico e micobacteriológico da biópsia sinovial do joelho foram negativos. No exame histológico observou-se um infiltrado pre-

dominantemente linfo-plasmocitário inespecífico, sem folículos linfóides e sem granulomas. Realizou-se ainda uma biópsia de pele, que não revelou quaisquer alterações.

Instituiu-se terapêutica com prednisona na dose de 5 mg diários e diclofenac na dose de 150 mg/dia, com grande melhoria dos sintomas.

Apresentam-se imagens das mãos e pés do doente (Figs. 2 e 3), das lesões cutâneas de ictiose (Figs. 4 e 5) e da avaliação radiográfica dos punhos e mãos, cotovelos, bacia e pés (Figs. 6 a 9).

Discussão

Que diagnósticos se podem considerar no caso deste doente ?

(conclui no próximo número)



Figura 2. Camptodactilia bilateral das mãos (predominantemente dos 1º e 5º dedos)



Figura 3. Deformação em flexão dos dedos dos pés



Figura 4. Ictiose no tronco



Figura 5. Ictiose nos membros inferiores



Figura 6. Radiografia das mãos



Figura 7. Radiografia do cotovelo

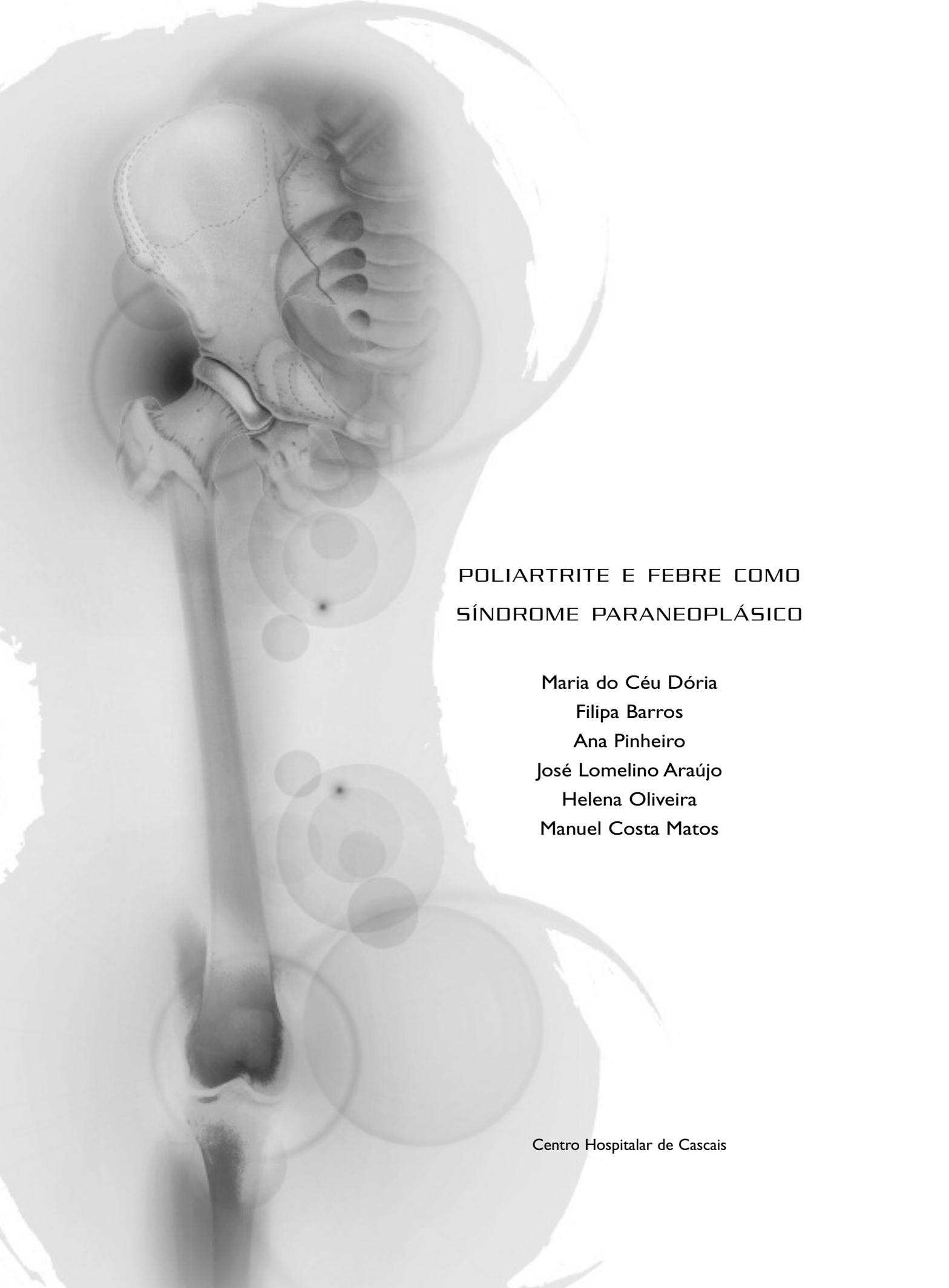


Figura 8. Radiografia da bacia



Figura 9. Radiografia dos pés

Endereço para correspondência
Margarida Cruz
R. Cmdt. Luís Filipe Araújo,
nº 30, 2º Dto. – Terrugem
2770 – 186 Paço de Arcos
email: margarida.cruz@iol.pt



**POLIARTRITE E FEBRE COMO
SÍNDROME PARANEOPLÁSICO**

**Maria do Céu Dória
Filipa Barros
Ana Pinheiro
José Lomelino Araújo
Helena Oliveira
Manuel Costa Matos**

Centro Hospitalar de Cascais

RESUMO

Os síndromes paraneoplásicos reumatológicos são raros; no entanto, a associação entre manifestações reumatológicas e neoplasia maligna está comprovada. Assim, esta hipótese diagnóstica deve ser considerada, principalmente quando às manifestações reumatológicas se associam quebra do estado geral e febre. Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, 52 anos de idade, com antecedentes de etilismo e tabagismo crónicos, internado para esclarecimento de quadro clínico com dois meses de evolução, caracterizado por poliartrite generalizada de início súbito e carácter aditivo, simétrica, com envolvimento das pequenas e grandes articulações. Concomitantemente apresentava febrícula diária, anorexia, emagrecimento acentuado e quebra do estado geral, ao qual se fez o diagnóstico de carcinoma epidermóide do esófago. O desaparecimento da febre com administração de naproxeno constituiu um factor de orientação diagnóstica. Verificou-se regressão das queixas articulares com a instituição da quimioterapia. É apresentada breve revisão temática sobre poliartrite e febre como manifestações paraneoplásicas.

Palavra-Chave: Síndrome Paraneoplásico; Poliartrite Carcinomatosa; Naproxeno

ABSTRACT

Paraneoplastic rheumatic syndromes are rare conditions, but the association between rheumatic manifestations and malignancy is confirmed. This diagnosis should be considered when facing a patient with those manifestations specially if associated with malaise and fever. The authors present a case of a 52 years old men with alcoholic and tobacco habits, admitted to clarify a two month evolution of generalized polyarthritis that begun suddenly having an addictive character involving small and large articulations in a symmetrical form. The patient also had daily low fever, anorexy and weigth loss. The final diagnosis was of an epidermoid oesophagus carcinoma. The regression of fever with administration of naproxen was a leading clue. The relapse of joint complaints occurred with chemotherapy. The authors present a review of polyarthritis and fever as paraneoplastic syndromes.

Key-Words: Paraneoplastic Syndrome; Carcinomatous Polyarthritis; Naproxen

POLIARTRITE E FEBRE COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

Maria do Céu Dória*, Filipa Barros*, Ana Pinheiro*,
José Lomelino Araújo**, Helena Oliveira***, Manuel Costa Matos****

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 52 anos de idade, raça caucasiana, fumador de 60 UMA, com hábitos etílicos superiores a 120 g/dia e antecedentes de tuberculose pulmonar aos 46 anos, tratada.

Em aparente estado de saúde até 2 meses antes do internamento, altura em que iniciou quadro súbito de poliartralgias das pequenas e grandes articulações, de carácter aditivo e simétrico, com sinais inflamatórios, rigidez matinal e marcada incapacidade funcional. Concomitantemente apresentava hiperpirexia diária sem variação circadiana, anorexia e quebra do estado geral com perda ponderal > 20%.

Da avaliação complementar de diagnóstico realizada em ambulatório destaca-se velocidade de sedimentação (VS) de 100 mm/1ª hora, leucocitose neutrófila (leucócitos 17.000/mm³ com 82% neutrófilos), proteína C reactiva (PCR) de 20 mg/dl e serologia para *Salmonella typhi* (antigénio H) com um título de 1/80. Foi medicado empiricamente com ciprofloxacina e indometacina, sem melhoria.

Internado por persistência das queixas e referência a episódios de engasgamento. O exame objectivo revelava doente desnutrido, prostrado, com poliartrite generalizada e simétrica das pequenas e grandes articulações, febre (temperatura axilar até 38,5° C) e adenopatias axilares e inguinais.

Perante síndrome febril indeterminado iniciou naproxeno (250 mg 12/12h *per os*) verificando-se

apirexia mantida às 48 horas, sendo este facto sugestivo de neoplasia subjacente.

Constatou-se persistência dos parâmetros analíticos de infecção (leucocitose neutrófila, PCR e VS elevadas); anemia normocrómica normocítica com Hb de 8 g/dl (descida de 5g/dl em 2 meses); proteínas totais e sua electroforese sem alterações significativas; funções renal e hepática normais. As serologias das hepatites virais B e C, da infecção HIV, *Brucella*, *Treponema pallidum*, *Salmonella typhi* O, *paratyphi* A e B foram negativas; em relação à *Salmonella typhi* H, manteve-se o mesmo título; o TASSO foi < 200 U/ml. O factor reumatóide, auto-anticorpos, complemento, função tiroideia e marcadores tumorais foram negativos ou normais. As hemoculturas e urinoculturas foram estéreis. As telerradiografias do tórax, coluna lombar, bacia, joelhos, punhos e mãos não evidenciaram alterações. Realizado ecocardiograma transtorácico não se identificando vegetações. A ecografia abdominal revelou ligeira hepatoesplenomegalia homogénea.

As queixas esporádicas de engasgamento e os hábitos tabágicos e etílicos do doente, conduziram a investigação no sentido de exclusão de neoplasia do tubo digestivo alto. A endoscopia evidenciou lesão estenosante aos 23 cm da arcada dentária cujo exame histológico mostrou tratar-se de um carcinoma epidermóide ulcerado. A punção biópsia aspirativa de adenopatia axilar foi compatível com metástase de carcinoma epidermóide. Não se identificaram metástases na TAC torácica e abdomino-pélvica. A cintigrafia óssea com 99m Tc-MDP mostrou hipercaptação articular ligeira e generalizada sugestiva de patologia inflamatória articular (figs 1 e 2).

Atendendo à forma não localizada de doença foi excluída a terapêutica cirúrgica. Iniciou quimioterapia com cisplatina e 5-fluoracilo, após o que se verificou resolução do quadro articular. O doente veio a falecer 6 meses depois.

*Internas do Internato Complementar de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Cascais

**Assistente Graduado em Medicina Interna, Centro Hospitalar de Cascais

***Assistente Graduada em Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Cascais

****Director do Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Cascais

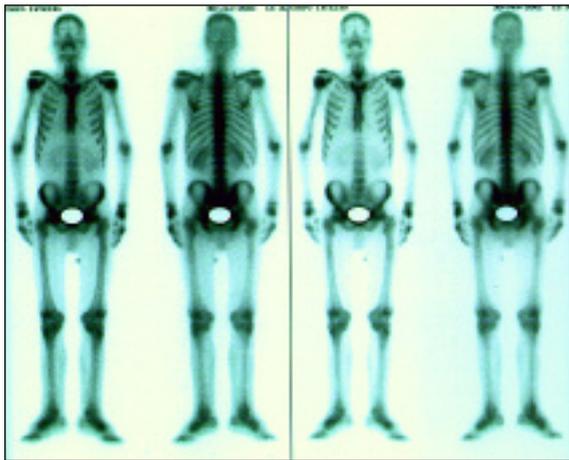


Figura 1. Cintigrafia óssea com $^{99m}\text{Tc-MDP}$: Hiperceptação articular simétrica, ligeira e generalizada, sugestiva de patologia inflamatória articular

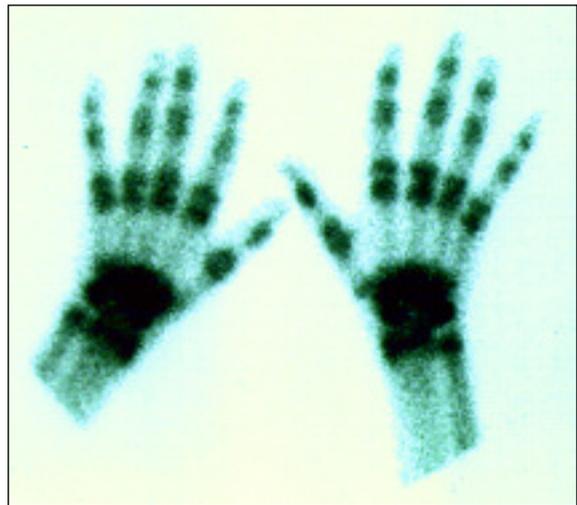


Figura 2. Cintigrafia óssea com $^{99m}\text{Tc-MDP}$: Hiperceptação ligeira e simétrica em todas as articulações das mãos.

Revisão Temática e Discussão

Os síndromes paraneoplásicas reumatológicas são raras¹; no entanto, a associação entre manifestações reumatológicas e neoplasia maligna está estabelecida, podendo ser a sua primeira manifestação clínica. A investigação de neoplasia oculta deve ser considerada neste contexto, em particular quando há quebra do estado geral e febre concomitante como sucedeu no nosso doente^{2,3,4,5}.

Os síndromes reumatológicas paraneoplásicas são múltiplos; dentro destes, a poliartrite carcinomatosa, a osteoartropatia hipertrófica, a dermatomiosite/polimiosite e a vasculite paraneoplásica são os mais frequentemente reconhecidos⁶.

Estas manifestações podem coincidir, seguir ou anteceder o diagnóstico de neoplasia, tendo habitualmente um curso clínico paralelo ao do tumor e assistindo-se frequentemente à sua regressão com o tratamento da doença subjacente⁶.

A poliartrite carcinomatosa pode ocorrer em associação com vários tipos de neoplasia (principalmente na da mama, cólon, pulmão, ovário e linfoproliferativas)⁷. O envolvimento articular é frequentemente assimétrico, predominante nas extremidades inferiores, poupando as pequenas articulações das mãos e punhos. Caracteriza-se por início explosivo, podendo preceder em meses o diagnóstico da neoplasia subjacente; não é devida a extensão tumoral directa ou metastização, não

existindo critérios histológicos ou radiológicos específicos. Mais raramente, como no caso apresentado, a poliartrite é simétrica, de carácter aditivo, envolvendo as pequenas e grandes articulações, mimetizando a artrite reumatóide. Contudo, nestas situações, é característica a ausência de nódulos e o factor reumatóide é negativo^{3,8,9}.

Um dos diagnósticos a considerar na febre de etiologia desconhecida é o de neoplasia subjacente (segunda causa mais frequente a seguir às infeções)¹⁰.

A sua fisiopatologia envolve a produção de citocinas, nomeadamente o factor de necrose tumoral, interleucinas (IL-1, IL-6) e interferon, produzidos quer pelos macrófagos em resposta ao tumor, quer pelo próprio tumor. As citocinas estimulam a produção de prostaglandinas que, por acção no hipotálamo, induzem uma alteração no *set-point* do termostato endógeno¹¹.

Os tumores que mais frequentemente cursam com febre são linfomas (particularmente o linfoma não-HodgKin), leucemias, carcinoma de células renais, hepatocarcinoma e adenocarcinomas (sobretudo se houver metástases hepáticas)¹².

Na investigação da febre, o uso de naproxeno pode ser útil no diagnóstico diferencial de causa infecciosa (onde tem pouco efeito) e neoplásica (onde tem significativo e mantido efeito constatado às 24 horas de terapêutica, como se verificou no caso exposto)^{11,13,14}. Assim, além da sua utilidade diagnóstica, o uso do naproxeno pode limitar in-

investigação etiológica mais exaustiva e uso inadequado de terapêutica antibiótica¹⁵.

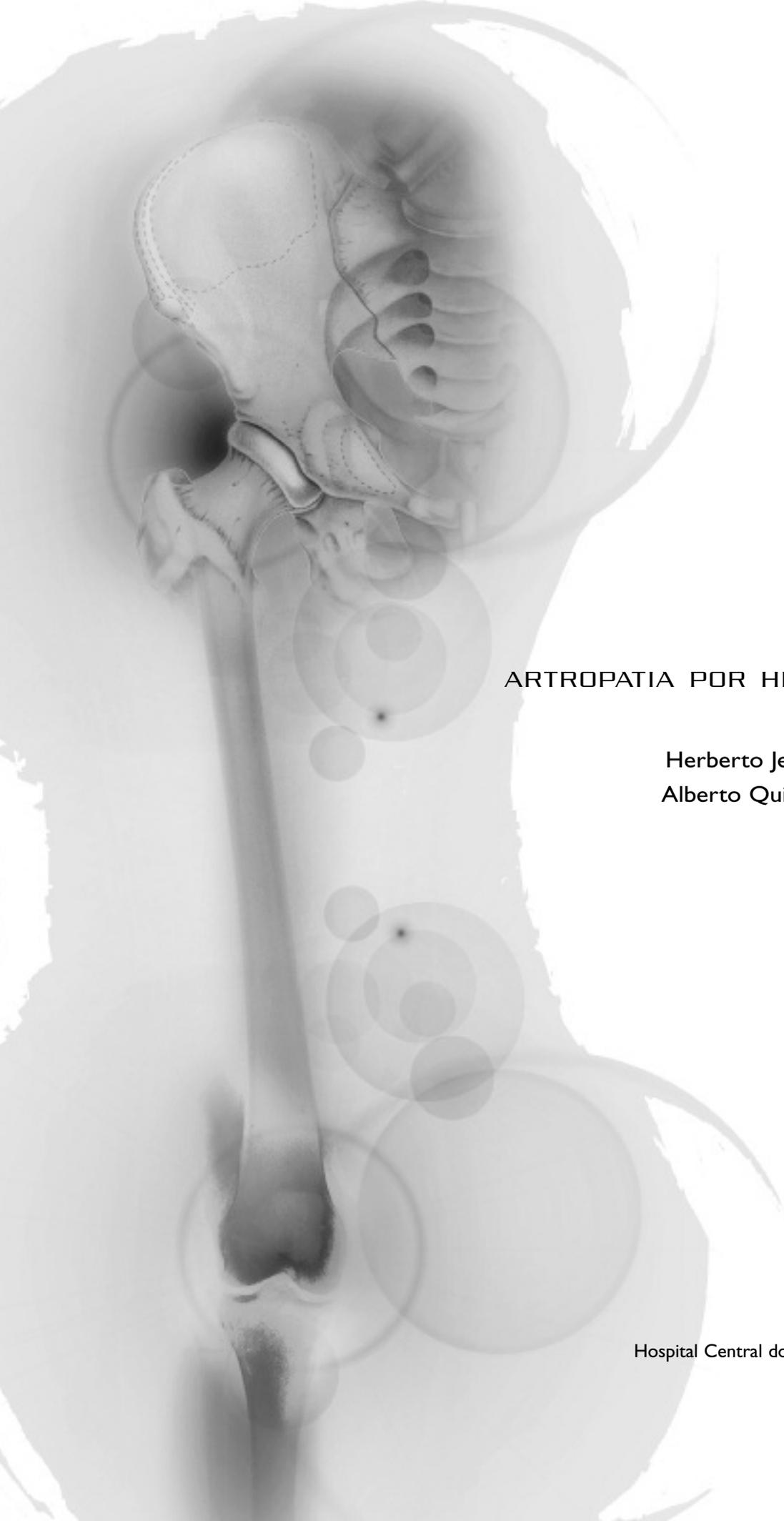
A dose recomendada é de 250 mg 12/12 h *per os*, sendo o seu efeito antipirético independente do tipo de neoplasia subjacente¹⁶.

Endereço para correspondência

Maria do Céu Dória
Rua São José, Lote 77, 4ºD
São Miguel das Encostas
2775-746 Carcavelos
Tlm: 919 029 245
Email: ceudoria@netcabo.pt

Referências Bibliográficas

1. Stummvoll, GH; Graninger, WB. Paraneoplastic rheumatism - musculoskeletal diseases as a first sign of hidden neoplasm. *Acta Med Austriaca* 2002;29(1):36-40
2. Naschitz, JE; Rosner, I; Rozenbaum, M; Zuckerman, E; Yeshurun, D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999 Aug;29(1):43-55
3. Yazici, Y; Kagen, LJ. Malignancy and rheumatic disorders. *UpToDate* 10.3
4. Naschitz, JE; Yeshurun, D; Rosner, I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995 Jun 15; 75(12): 2954-8
5. Pfitzenmeyer, P; Bielefeld, P; Tavernier, C; Besancenot, JF; Gaudet, M. Current aspects of. paraneoplastic acute polyarthritis. *Rev Med Interne* 1992 May-Jun;13(3):195-9
6. Fam, AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000 Sep; 14(3):515-33
7. Benedek, TG. Neoplastic associations of. rheumatic diseases and rheumatic manifestations of cancer. *Clin Geriatr Med* 1988 May;4(2):333-55
8. Stummvoll, GH; Aringer, M; Machold, KP; Smolen, JS; Raderer, M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of. Hidden neoplasms. Report of. Two cases and review of. the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):40-4
9. Chakravarty, E; Genovese, MC. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(1):35-43
10. Bor, DH; Approach to He patient with fever of unknown origin. *UpToDate* 10.3
11. Johnson, M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996 Jul;10(3):217-24
12. Bor, DH. Etiologies of fever of unknown origin. *UpToDate* 10.3
13. Chang, JC; Gross, HM. Utility of naproxen in He differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984 Apr;76(4):597-603
14. Chang, JC; Gross, HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* 1985 Apr;3(4):552-8
15. Economos, K; Lucci, JÁ 3rd; Richardson, B; Yazigi, R; Miller, DS. He effect of naproxen on fever in patients with advanced gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1995 Feb;56(2):250-4
16. Chang, JC. Neoplastic fever. A proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 1989 Aug;149(8):1728-30



ARTROPATIA POR HIDROXIAPATITE

Herberto Jesus
Alberto Quintal

Hospital Central do Funchal

ARTROPATIA POR HIDROXIAPATITE

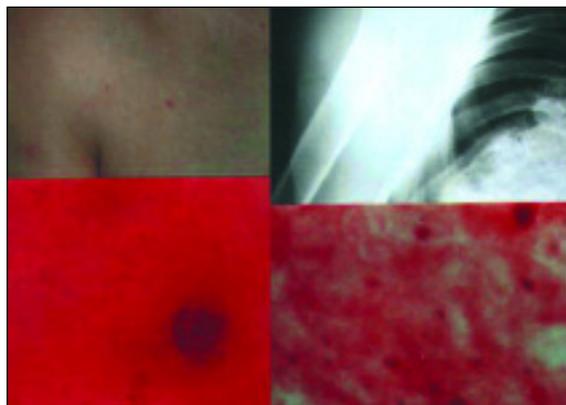
Herberto Jesus*, Alberto Quintal**

Mulher de 57 anos, que inicia em Março de 2001 quadro de omalgia bilateral. Seis meses depois, apresenta artrite do ombro direito. Na radiologia convencional do ombro direito observa-se omartrose e calcificações periarticulares. A artrocentese revela um líquido sinovial hemático com «algumas células mononucleares». A pesquisa de células neoplásicas e o exame bacteriológico são negativos. A observação do líquido sinovial por microscopia, após coloração com vermelho de alizarina S a 2%, permitiu a identificação de microcristais de “hidroxiapatite”: glóbulos avermelhados com formas irregulares incluídos na fibrina. A observação foi efectuada logo após a coloração. De acordo com os critérios recomendados por Ralph Schumacher classificaram-se como «cristais de hidroxiapatite 2+». A introdução de terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides e esteróides revelou-se ineficaz. Em 2002 foi efectuada Ressonância Magnética Nuclear, que confirmou a «destruição da cabeça do úmero e da cavidade glenóide». Perante a persistência da artrite do ombro optou-se pela «solução cirúrgica». Em Outubro, foi submetida a artroplastia do ombro. Presentemente encontra-se assintomática.

A pesquisa de microcristais por microscópio de polarização continua a fornecer informações úteis na nossa prática clínica. A evolução catastrófica deste caso realça a importância desta patologia no diagnóstico diferencial da hemartrose.

Obras consultadas

1. Schumacher HR, Cheria PV, Reginato AJ et al. Intra-articular apatite crystal deposition. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 54-59.
2. Paul H, Reginato A, Schumacher HR. Alizarin red S staining as a screening test to detect calcium compounds in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1983; 26:191-200.

**Figura.**

*Assistente de Reumatologia

**Chefe de Serviço e responsável pela Unidade de Reumatologia Hospital Central do Funchal



ESPONDILODISCITE NA CRIANÇA

Letícia Abreu
Henrique Leitão
Rute Gonçalves
Conceição Freitas
Amélia Cavaco
Herberto Jesus

ESPONDILODISCITE NA CRIANÇA

Letícia Abreu*, Henrique Leitão**, Rute Gonçalves**,
 Conceição Freitas***, Amélia Cavaco****, Herberto Jesus*****

MFPR, 2 anos de idade, sexo feminino, saudável até à data, recorre ao serviço de urgência, do Centro Hospitalar do Funchal, a 07/11/2002 com história de lombalgia mecânica com sete dias de evolução. Apresentava-se apirética e sem limitações das actividades da vida diária. A radiologia convencional da coluna toraco-lombar não revelava alterações. Foi medicada com ibuprofeno, (100 mg, p.o. de 8-8 horas).

Durante as duas semanas seguintes apresentou agravamento do seu quadro clínico, o qual era acompanhado de despertar frequente (4 a 5 vezes /noite) e gemido nocturno. A 20/11/2002, dia do internamento, apresentava postura antiálgica, contractura dos músculos da coluna lombar e claudicação da marcha, a qual era acompanhada de prostração, dor à palpação e à mobilização da coluna toracolombar.

Dos exames complementares de diagnóstico efectuados destacam-se: nos exames laboratoriais: leucocitose ($11800 \cdot 10^3/uL$) com neutrofilia (85%), VS 76 (N:0-10); Proteína C Reactiva 5,8 (N:0-5); LDH 457 (N:130-500U/L); Teste Anti-Streptolisina O, R. Paul Bunnell, R. Widal, RA test e Mantoux negativos (neg.); Tipagem HLA B27 neg; Ig G 946 (N: 780-1500mg/ 100ml); IgA 45 (N:140- 290mg/100ml); IgM 89,9 (N:70- 250 mg/100ml); C3 167 mg/100ml (N:80-140mg/100ml); C4 37,4mg/100ml (N:20-50 mg/100ml); Proteinograma electroforético sem alterações; AchBs positivo; Ag Hbs neg; VDRL neg.; Hemoculturas e uroculturas estéreis; Urina II sem alterações; Nos exames imagiológicos: ausência de

alterações na radiologia convencional do tórax e da coluna toracolombar (Figura 1 e 2), na ecografia abdominal e na TAC toracolombar.

Nas primeiras 24 horas após o internamento manteve-se apirética, com dor à flexão do tronco e adopção da posição de «tripé» quando no leito.

Durante o internamento evoluiu favoravelmente com remissão da dor após administração do anti-inflamatório já prescrito e na mesma dosagem.

Ao 5º dia de internamento apresentava uma VS de 110 (N:0-10).

A 06/12/2002 realizou Ressonância Magnética Nuclear que evidenciou: «*Diminuição da espessura discal em D12-L1. O disco inter-vertebral apresenta discreto hipersinal em relação aos restantes discos*



Figura 1.

*Interna do Internato Complementar de Medicina Geral e Familiar, C. S. Santa Cruz, Madeira

** Interno do Internato Complementar de Pediatria do Hospital Central do Funchal

*** Assistente Graduado de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital Central do Funchal

****Chefe de Serviço de Pediatria, Directora do Serviço de Pediatria do Hospital Central do Funchal

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



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

nas imagens ponderadas em T1. Discreta captação do gadolínio a nível do disco intervertebral e nos pratos vertebrais adjacentes (...). Espondilodiscite em D12-L1? – a controlar posteriormente» (Figuras 3,4,5).

Após 17 dias de internamento, apresentava-se assintomática e teve alta sendo recomendada reintrodução do ibuprofeno (100 mg, p.o./8-8h) em caso de reaparecimento do quadro clínico.

Efectuou cintigrafia óssea com tecnécio (Figura 6), no Hospital Garcia de Horta, no dia 06/01/2003 que revelou: «Espondilodiscite moderada e em provável fase subaguda em D12-L1».

A 02/05/2003 revelava um leucograma normal ($7400.10^3/uL$) e uma VS de $15\text{ mm}/1^{\text{a}}\text{h}$.

Comentário

A discite é um processo inflamatório autolimitado, raro, que atinge o disco intervertebral.

A etiopatogenia é ainda assunto de alguma controvérsia: discite inflamatória ou infecciosa?!

No caso apresentado, a boa evolução clínica com resposta ao anti-inflamatório e a negatividade



Figura 5.

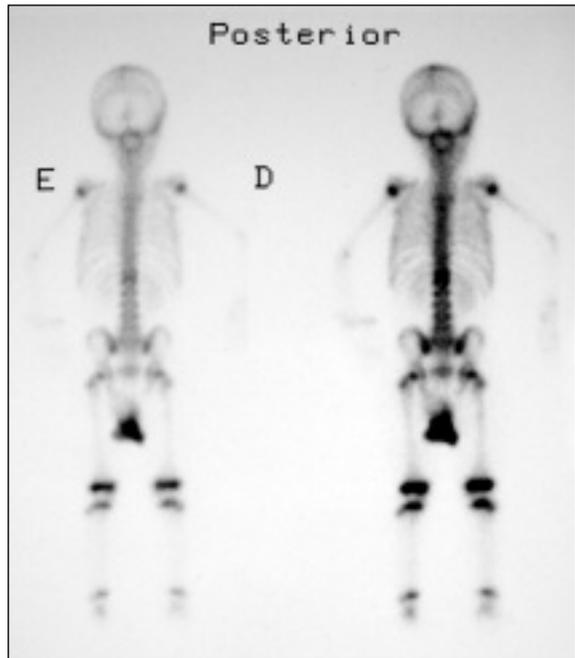


Figura 6.

dos parâmetros analíticos infecciosos orientam-nos para uma causa inflamatória.

No entanto, muitos autores defendem a etiologia bacteriana (*S.aureus*, *S.pyogenes*, Enterobactérias e Moraxela) uma vez que estes agentes foram encontrados nas biopsias discovertebrais percutâneas realizadas. Tendo em conta o contexto epidemiológico do nosso país é mandatória a pesquisa de *M. tuberculosis*.

A incidência é semelhante nos dois sexos, com um pico etário entre os 1 a 3 anos e tem as seguintes localizações preferenciais: L4-L5 (44%), L3- L4 (37%), L2- L3 (7%) e L5- S1 (6%).

O diagnóstico é feito com base na história clínica e exame físico e exige um alto nível de suspeição, pois os exames laboratoriais são pouco específicos.

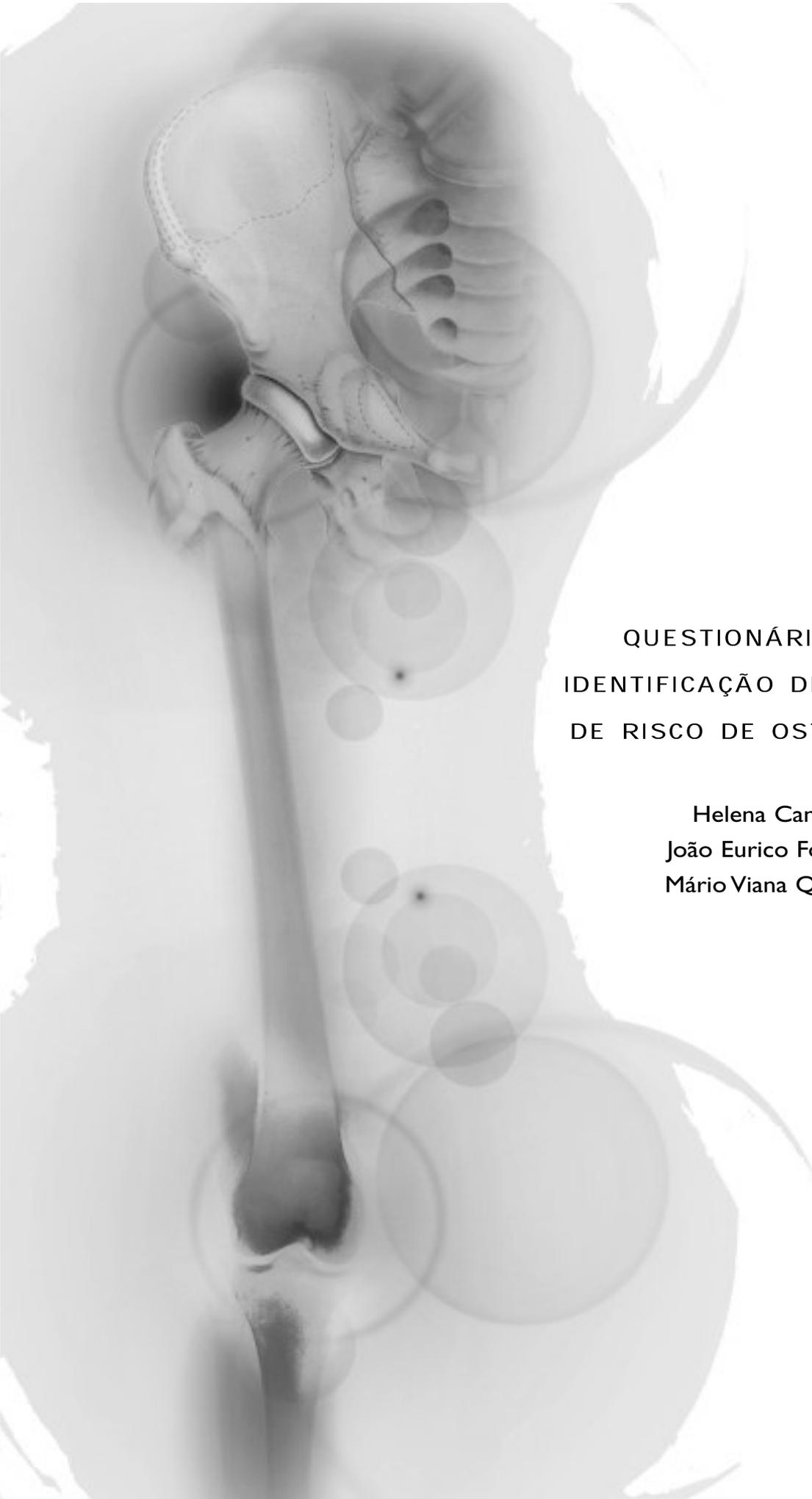
Dos exames imagiológicos que mais auxiliam o diagnóstico destacam-se a cintigrafia óssea e a ressonância magnética nuclear.

A biópsia do espaço intervertebral raramente é preconizada, dado ser uma manobra invasiva, apenas reservada para aqueles casos que não respondem ao tratamento conservador.

O prognóstico é muito favorável, excepto se está subjacente uma imunodeficiência congénita ou adquirida.

Bibliografia Consultada:

1. Costa, M M; Mineiro J. Espondilodiscite na infância. Acta Pediátrica Portuguesa 1997;28 (4): 331-336
2. Cláudia Moura, J M Aparício, Helena Jardim, Caldas Afonso, Iva Brito, Mário Queiroz, A Lopes Vaz. Lomalgia na criança: a propósito de um caso clínico. Rev -Port -Reumatol -Patol -Osteo -Art 2000; 11 (108): 2878 -2965
3. P. Hollingworth. Back Pain in Children. British Journal of Rheumatology 1996; 35:1022-1028



QUESTIONÁRIO PARA
IDENTIFICAÇÃO DE FACTORES
DE RISCO DE OSTEOPOROSE

Helena Canhão
João Eurico Fonseca
Mário Viana Queiroz

RESUMO

Neste artigo os autores apresentam um questionário de auto-preenchimento para identificação e quantificação dos factores de risco de osteoporose.

Palavras-chave: Osteoporose; Factores de Risco; Questionário.

ABSTRACT

The authors described a self-filled questionnaire to identify and to quantify risk factors of osteoporosis.

Key-Words: Osteoporosis; Risk Factors; Questionnaire.

QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE
FACTORES DE RISCO DE OSTEOPOROSE

Helena Canhão*, João Eurico Fonseca**, M.Viana Queiroz***

Introdução

Nas últimas décadas a osteoporose (OP) tornou-se um verdadeiro problema de saúde pública. Os custos anuais estimados para as fracturas osteoporóticas do punho, coluna vertebral e colo do fémur são de cerca de 940 milhões de libras no Reino Unido e de 14 mil milhões de dólares nos Estados Unidos¹. Em Portugal no ano 2000, registaram-se 8.500 fracturas do colo do fémur que representaram, em custos hospitalares directos, 51.321.300 euros². O aumento da esperança média de vida vai exacerbar ainda mais este problema, prevendo-se um aumento exponencial dos indivíduos que estão em risco de sofrer de OP.

A identificação de hábitos e comportamentos que constituem factores de risco potencialmente modificáveis, como a actividade física, ingestão de produtos lácteos, hábitos tabágicos e alcoólicos, a caracterização do *status* hormonal e o registo de patologias co-mórbidas ou utilização de fármacos que aumentam o risco de osteoporose, pode ser essencial para alterar o curso da doença e otimizar o seu tratamento. Esta avaliação além de interesse clínico no caso do doente individual, também pode ser aplicada em larga escala e servir para caracterizar hábitos de grupos populacionais.

Questionário

Nos últimos anos tem-se registado um esforço na Reumatologia Portuguesa de organização e quantificação de informação sob a forma de protocolos como os que publicámos, por exemplo, para a artrite reumatóide³ e espondilite anquilosante⁴, a ficha

de monitorização promovida pelo grupo de estudos da artrite reumatóide (GEAR) e as reuniões de consensos para monitorização e terapêutica promovidas por grupos apoiados pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, como os de osteoporose, espondilite anquilosante e GEAR. No caso particular da OP, a utilização de questionários de factores de risco pode ser útil, não só ao médico, que obtém mais informação, como ao doente, porque permite a auto-avaliação dos seus hábitos, alguns deles potencialmente modificáveis.

Neste artigo apresentamos um questionário que foi elaborado pelos autores, na Unidade de Reumatologia do Hospital de Santa Maria e que tem sido utilizado em consultas de Reumatologia e em protocolos de investigação clínica. O inquérito foi desenvolvido em linguagem simples e directa de modo a poder ser auto-preenchido. O objectivo é identificar, caracterizar e quantificar factores de risco de osteoporose^{5,6}. Actualmente não dispomos de índices estratificados de risco, baseados na pontuação dos diversos factores de risco, mas a aplicação do questionário pode ajudar a identificar de forma sistemática, doentes potencialmente em risco, que desta forma podem beneficiar de investigação complementar laboratorial, radiológica e densitométrica adequada.

O objectivo desta publicação é apresentar o nosso questionário de modo a promover a discussão sobre as questões relevantes a incluir num protocolo de avaliação de factores de risco e permitir uma avaliação mais homogénea dos doentes.

O questionário tem 5 páginas no formato original. Na primeira é explicado ao doente os objectivos das questões. Esta página contém dados de identificação do doente como o nome completo, a morada, o telefone, data de nascimento, sexo, raça, peso e altura, naturalidade e profissão.

A segunda página é preenchida apenas por indivíduos do sexo feminino e caracteriza o número de gestações e partos, idades da menarca e menopausa, características dos ciclos menstruais, contra-

*Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital Garcia da Orta

**Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital Egas Moniz

***Chefe de Serviço de Reumatologia e Director do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria

cepção, períodos de amenorreia, amamentação, sintomas característicos da perimenopausa e terapêutica hormonal de substituição.

As páginas seguintes deverão ser preenchidas por ambos os sexos. Na terceira página caracterizam-se as fracturas que o indivíduo sofreu previamente, os hábitos alcoólicos, tabágicos e alimentares.

Na página 4 as questões são relativas à actividade física prévia e actual, história familiar de osteo-

porose e de fracturas, identificação de factores que aumentam o risco de queda e os antecedentes pessoais de patologias.

A página 5 pretende identificar a terapêutica farmacológica prévia e actual.

O questionário é apresentado em anexo numa versão contínua.

A aplicação sistemática do questionário tem-se revelado útil, simples e de utilização prática.

Caro Sr. (a)

Gostaríamos que respondesse a algumas questões que apresentamos neste inquérito.

O questionário foi desenhado com o objectivo de detectar se está ou não em risco de desenvolver osteoporose e pode contribuir para aumentar o conhecimento sobre os factores de risco e de protecção de osteoporose na população portuguesa.

Toda a informação que nos der é estritamente confidencial e não poderá ser utilizada de forma a que o(a) possa identificar.

Se tiver dúvidas nalgumas questões, não as preencha, para depois discutir com o médico.

Obrigada pela sua colaboração.

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Profissão: _____

Data de Nascimento: ____ - ____ - ____ **Idade:** ____ **Raça:** _____

Naturalidade (Freguesia e Concelho): _____

Escolaridade: _____ **Sexo:** M F

Altura: _____ **Peso:** _____ **Telefone:** _____

Morada: _____

Data preenchimento protocolo: ____ - ____ - ____ **Assinatura:** _____

Responda apenas se for do sexo feminino:

Quantas vezes esteve grávida? ____ Quantos partos teve? ____ Quantos abortos espontâneos teve? ____

Que idade tinha na 1ª menstruação? ____

Os Ciclos eram/são regulares ou irregulares

Houve alguma ocasião em que esteve mais de 6 meses sem período menstrual (excluindo gravidez ou menopausa)?

Sim Não Causa _____

Alguma vez tomou contraceptivos orais (pílula)? Sim Não

Se sim, durante quanto tempo (some os vários períodos de tempo): _____

Durante quanto tempo amamentou (some os vários períodos de tempo): _____

Em que idade foi a Menopausa: _____ Teve sintomas na altura ou após a menopausa? Sim Não

Se a Menopausa ocorreu antes dos 45 anos, qual foi a causa? Espontânea Cirúrgica Medicamentosa

Fez terapêutica hormonal de substituição (por ex. discos ou comprimidos) depois da menopausa?

Sim Não Não sabe Se sim, durante quanto tempo: _____

Para ambos os sexos:

FRACTURAS

Já alguma vez fracturou um osso? Sim Não

Que idade tinha? _____ Quais os ossos fracturados? _____

Já fez fractura após um traumatismo mínimo (por ex. queda na rua)?

Sim Não Anca Coluna Punho Outra localização _____

Que idade tinha? _____

HÁBITOS ALCOÓLICOS

Não consome ou consome raramente

Se consome regularmente, indique:

nº de copos de vinho/dia: _____ nº de cervejas/semana: _____ nº de copos whisky/semana: _____

outros: _____

HÁBITOS TABÁGICOS

Já alguma vez fumou regularmente? Sim Não Quantos cigarros por dia? _____

Início aos _____ anos

Duração (some os vários períodos de tempo) _____ anos

Parou de fumar há _____ anos

NUTRIÇÃO

Quantos copos de leite bebe por dia? _____

Quantos iogurtes come por semana? _____

Quantas fatias de queijo come por semana? _____

Come regularmente vegetais? Sim Não

Dieta pouco sal sal normal salgada

Come carne ou peixe todos os dias? Sim Não

Dieta poucas proteínas (carne ou peixe) Normal Muitas proteínas (carne ou peixe)

Consumo de água canalizada? Sim Não

Se consome água engarrafada regularmente, qual a marca? _____

ACTIVIDADE FÍSICA

Actualmente tem: Vida sedentária Vida activa Prática regular de desporto

Nº horas/semana _____ Tipo de desporto _____

Já fez actividade física regular _____ Se sim entre que idades _____

Que actividade? _____ Quantas horas por semana? _____

A sua profissão obriga a efectuar esforço físico intenso? Sim Não

Sofreu alguma doença ou acidente que o obrigasse a estar acamado ou imobilizado por mais de 3 meses?

Sim Não Qual doença? _____

HISTÓRIA FAMILIAR

Tem familiares com osteoporose? Sim Não

Diga quais (por ex. irmã, mãe, tia paterna): _____

Algun dos seus familiares directos fracturou o colo do fémur (anca)? Sim Não Não sabe

Com que idade? _____

FACTORES QUE AUMENTAM O RISCO DE QUEDA

Assinale se tem algum dos problemas seguintes:

Diminuição da audição

Diminuição da visão

Alterações do equilíbrio

- Diminuição da força muscular nos membros inferiores
 Alteração da marcha
 Medicamentos que alteram estado de consciência

DOENÇAS

Diga de que doenças sofre actualmente (por exemplo problemas da tiróide, anorexia, doença de fígado, diabetes, artrite reumatóide, asma, etc.) : _____

Diga todas as doenças que já teve, com importância significativa: _____

Que cirurgias já efectuou? _____

MEDICAMENTOS

Diga todos os medicamentos que toma actualmente (incluindo cálcio, vitaminas, cortisona, terapêutica hormonal, medicamentos para a próstata, anticoagulantes, medicamentos para a epilepsia, medicamentos para os nervos, medicamentos para a tiróide, insulina ou comprimidos para diabetes, etc.):

Diga outros medicamentos, que apesar de não tomar actualmente, já tomou durante 3 meses ou mais (incluindo cálcio, vitaminas, cortisona, terapêutica hormonal, medicamentos para a próstata, anticoagulantes, anti-epilépticos, medicamentos para a tiróide, insulina ou comprimidos para diabetes, etc.):

Referências Bibliográficas

1. Compston JE, Rosen CJ. Introduction. In Osteoporosis. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford. Health Press. 2nd Ed. 1999
2. Osteoporosis in the European Community: a call to action. An audit of policy developments since 1998. International Osteoporosis Foundation, Lyon, France, 2000: 28-29
3. JE Fonseca, H Canhão, P Reis, H Jesus, JA Pereira Silva, M Viana Queiroz. Protocolo de monitorização clínica da artrite reumatóide (PMAR). Jornal do CIAR, 2001; XI: 113-118.
4. H Canhão, JE Fonseca, W Castelão, M Viana Queiroz. Protocolo de Monitorização da Espondilite Anquilosante – PME. Acta Reuma Port 2003; 28 (2): 93-7
5. Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Osteoporosis. In Rheumatology. Edited by Klippel JH and Dieppe PA. London. 2nd ed. 1998
6. Compston JE, Rosen CJ. Physiopathology. In Osteoporosis. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford. Health Press. 2nd Ed. 1999

Endereço para correspondência

Dra. Helena Canhão
 Hospital Garcia de Orta, Almada
 Fax: 351 217140866
 e-mail: helenacanhao@netcabo.pt

■ **XII Congresso Português de Reumatologia**

Local e Data: Estoril, Centro de Congressos do Estoril, 31 de Março a 3 de Abril 2004

SPR – Rua D. Estefânia 177, 1º Dto – 1000-154 Lisboa, Portugal

Tel: (351) 213534395 **Fax:** (351) 217782465

E-mail: mj.dias@spreumatologia.pt; isabel.labisa@spreumatologia.pt

Limite para Submissão de Resumos: 27/2/2004

■ **XXIV Jornadas de Actualização e Avanços em Reumatologia e
XXIII Jornadas Luso-Francesas de Reumatologia**

Local e Data: Porto, Hotel Ipanema Park, 15 e 16 de Abril de 2004

■ **XXIV Jornadas de Actualização e Avanços em Reumatologia para Médicos de Família**

Local e Data: Porto, Hotel Ipanema Park, 22 de Abril de 2004

Tel: (351) 217951153 **Fax:** (351) 217951118

E-mail: dmcongressos@mail.telepac.pt

■ **Jornadas Internacionais da Reumatologia Pediátrica**

Local e Data: Lisboa, 11 e 12 de Novembro de 2004

■ **Jornadas Internacionais do IPR**

Local e Data: Lisboa, 9, 10 e 11 de Dezembro de 2004

Nota do Editor: A Acta Reumatológica Portuguesa solicita e agradece informação atempada de eventos nacionais de potencial interesse para os nossos leitores.

■ **Xth International Symposium on Amyloid and Amyloidosis**

Local e Data: Tours, França, 18 - 22 Abril 2004

E-mail: isaa2004@colloquium.fr

■ **British Society for Rheumatology 21st AGM**

Local e Data: Edimburgo, Escócia, 20-23 Abril 2004

Tel: 44-0-20-7242-3313 **Fax:** 44-0-20-7242-3277

E-mail: caroline@rheumatology.org.uk

■ **7th International Congress - SLE and Related Conditions**

Local e Data: New York, USA, 9-13 Maio 2004

The Oakley Group-Lupus 2004, 2014 Broadway, Suite 250, Nashville, Tennessee 37203 USA

Tel: 615-322-2785 **Fax:** 615-322-2784

E-mail: lupus2004@theoakleygroup.com www.lupus2004.org

■ **IOF World Congress on Osteoporosis**

Local e Data: Rio de Janeiro, Brasil, 14-18 Maio 2004

IOF Congress Secretariat, 71, Cours Albert Thomas, 69447 Lyon cedex 03, France

Tel: +33 4 72 91 41 77 **Fax:** +33 4 72 36 90 52

E-mail: info@osteofound.org www.osteofound.org

■ **31st European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: Nice, França, 5-9 Junho 2004

Tel: 44-0-1-453-549-929 **Fax:** 44-0-1-453-548-919

E-mail: admin@ectsoc.org

■ **EULAR Congress**

Local e Data: Berlin, Alemanha, 9 - 12 Junho 2004

Information: MCI Congress - Switzerland

Tel: +41 223 399 590 **Fax:** +41 223 399 621

E-mail: eular@mci-group.com www.eular.org

■ **6th World Congress on Myofascial Pain and Fibromyalgia**

Local e Data: Munique, Alemanha, 18-22 de Julho 2004

Tel: 1-210-567-4446 **Fax:** 1-210-567-6964

Email: duncan@uthscsa.edu

■ **26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research
ASBMR 2003**

Local e Data: Washington State Convention and Trade Center, Seattle, Washington, USA
1 - 5 Outubro 2004

ASBMR, Suite 300, 1200 19th Street, NW, Washington DC 20036, USA.

Tel: + 1 202 367 1161 **Fax:** +1 202 223 4579

E-mail: asbmr@dc.sba.com

<http://www.asbmr.org>

■ **Fourth International Congress on Spondyloarthropathies**

Local e Data: Gent, Belgium, 7-9 Outubro, 2004

Presidents: David Yu (USA) & Jochen Sieper (Germany)

Local Organising Committee: Eric M. Veys (B) & Herman Mielants (B)

■ **68th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology**

Local e Data: 8-12 de Outubro 2004, San Antonio, EUA

Tel: 404-633-3777 **Fax:** 404-633-1870

Email: acr@rheumatology.org

■ **XI International Conference on Behçet's Disease**

Local e Data: Antalya, Turquia, 27-31 Outubro 2004

Deadline: 15 Julho 2004

Secretariado: Figur Congress and Organization Services Ltd. STI
Ayazmaderesi Cad. Karadut Sok.
No.: 7 80888 Dikilitas – Istanbul

Tel: + 90(212) 258 60 20 **Fax:** +90(212)258 6078

E-mail: Behcet2004@figur.net

www.behcet2004.org

■ **4th International on Autoimmunity**

Local e Data: Budapest, Hungria, 3-7 Novembro 2004

Kenes International, Tel Aviv, Israel

Tel: +972 3 5140018 **Fax:** +972 3 5140077

E-mail: autoim04@kenes.com

www.kenes.com/autoim2004

■ **5th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Rome, Itália, 17-19 Março 2005

YP Communication, Boulevard Kleyer, 108, 4000 - Liege, Bélgica

Tel: +32 (0) 4 254 12 25 **Fax:** +32 (0) 4 254 12 90

E-mail: yolande@piettecommunication.com

■ **EULAR Congress**

Local e Data: Vienna, Austria, 8 - 11 Junho 2005

Information: MCI Congress - Switzerland

Tel: +41 22 3399590 **Fax:** +41 22 3399621

E-mail: eular@mci-group.com

www.eular.org

■ **EULAR Congress**

Local e Data: Amsterdam, The Netherlands, 21-24 Junho 2006

Information: MCI Congress - Switzerland

Tel: +41 22 3399590 **Fax:** +41 22 3399621

E-mail: eular@mci-group.com

www.eular.org

■ **XII International on Behçet's Disease**

4TH International Convention for Patients With the Silk Road Disease (Behçet's Disease)

Local e Data: Parque das Nações, Lisboa, Setembro de 2006

Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Sociedade Portuguesa de Medicina Interna,
Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia,
Associação Portuguesa de Doentes com Doença de Behçet,
International Society for Behçet's Disease

E-mail: behcets@netcabo.pt

www.behcetportugal.com.sapo.pt

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

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

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

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores;
- recusados.

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

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados para:

Editor Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2003-2004):

Rua Jorge Castilho, Lote 1613, 14ºA 1900-272 Lisboa

ou para a morada permanente:

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

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

O texto deve ser impresso em folhas A-4, a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm. Todas as páginas devem ser numeradas. **Os manuscritos devem ser enviados em triplicado, bem como os quadros e as figuras, acompanhados**

de uma versão em disquete (Word for Windows).

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

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

- Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao resumo.

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

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

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

– *Revista*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo.

Nome da revista Ano; Volume: Páginas.

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinadas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10×15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1º autor, o título breve do artigo e a indicação da parte superior da figura.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

As provas tipográficas serão, sempre que possível,

enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

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

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

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

The articles can be written in portuguese or in english.

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

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

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

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

All manuscripts must be sent to:

Editor Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2003-2004):

Rua Jorge Castilho, Lote 1613, 14ªA 1900-272 Lisboa

or to the permanent address:

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

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

Text should be typed double-spaced on only one side of A4 size paper sheets, type 12, with 1-inch margins. All pages must be sequentially numbered. **Manuscripts, tables and figures must be submitted in triplicate, and accompanied by a digital file in diskette (Word for Windows).**

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

Title; authors's names and degrees; institutions

represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

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

- c) Keywords

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

Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Chapter in Book*

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s).

Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for it's contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____