

Vol. XXV
Nº 96 • Jan./Mar. 2000

acta
reumatológica
portuguesa

Diclofenac de Sódio 75 mg • Misoprostol 200 µg

ARTHROTEC[®] 75

EXECUTIVO, Lda

+ Potência

+ Eficácia

+ Segurança



SEARLE

Monsanto Portugal, Lda • Rua Sanches Coelho, nº3, 9º - 1600 LISBOA
C.I.P.C. 501 339 230 • Capital Social 79.095.000\$00 • Mat. 57495 • C.R.C. Lisboa

Índice

• Editorial	
Armando Malcata	7
• Líderes de Opinião	
Quando e como Devem Usar-se os Derivados da Prostaciclina em Pacientes com Esclerodermia.	
Richard Stratton e Carol Black	9
• Artigo Original	
Nefrite Lúpica na Criança.	
Iva Brito, Helena Silva, Ana Ferreira, Helena Jardim, Álvaro Aguiar, A. Lopes Vaz e Caldas Afonso	13
• Caso Clínico	
Miastenia Gravis: a Propósito de um Caso Clínico.	
Miguel Cabral, Luís Negrão, Fernanda Gonçalves, José Diniz Vieira, José Pereira de Moura, Mário Borges Alexandrino e José Alves de Moura	21
• Artigos de Revisão	
Instrumentos de "Metrologia" nas Espondilartropatias Seronegativas	
Herberto de Jesus	29
Um Ano de Progresso em Fibromialgia	
Fernando Saraiva.....	39
• Imagens em Reumatologia	
Acro-osteólise	
A. Braña, P. Reis, J. A. P. da Silva, A. Malcata e A. Porto	52
• Reumatologia em Medicina Familiar	
Pé Doloroso: Causas e Soluções (parte I)	
Paula Araújo e Augusto Faustino.....	55
• Notícias	65
• Agenda Nacional	65
• Agenda Internacional	66
• Normas de Publicação	69



Nimed®

(nimesulida)



COOx2

APRESENTAÇÃO E PREÇOS	PVP	R. Geral (70%)		R. Especial (85%)	
		Estado	Utente	Estado	Utente
Nimed® 20 comprimidos 100mg	2.594\$	1.816\$	778\$	2.205\$	389\$
Nimed® 60 comprimidos 100mg	6.415\$	4.491\$	1.925\$	5.453\$	962\$
Nimed® 20 carteiras 100mg	2.164\$	1.515\$	649\$	1.839\$	325\$

MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA • Informação mais detalhada disponível a pedido

Rhône-Poulenc Rorer, Lda. Contribuinte n.º 500 162 093. Capital Social 48 000 000\$00. Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Lisboa sob o n.º 6568. Sede: Centro Empresarial Torres de Lisboa. Rua Tomás da Fonseca, Torre A r/c B. 1600-209 Lisboa

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Conselho Editorial

Editor Chefe (Chief Editor)
Editores Associados (Associated Editors)

José António P. Silva
Fernando Saraiva
Iva de Brito
Luís Maurício
Manuela Costa
Maria do Carmo Afonso
Paulo Coelho

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Direcção

Presidente	Dr. Mário Rodrigues	Tesoureiro		Dr.ª Viviana Tavares
Vice-Presidente	Dr. A. Alves de Matos	Vogal Região Sul		Dr. José Bravo Pimentão
Vice-Presidente	Dr. A. Domingos Araújo	Vogal Região Centro		Dr. Paulo Reis
Sec. Geral	Dr. Augusto Faustino	Vogal Região Norte		Dr. Carlos Vaz
Sec. Adjunto	Prof. José António P. Silva	Vogal Ilhas		Dr. Paulo Coelho

Mesa da Assembleia Geral

Presidente	Dr. J. A. Melo Gomes
Relator	Dr.ª Sara de Freitas
Relator	Dr. Rui André Santos

Conselho Fiscal

Presidente	Dr. Carlos Miranda Rosa
Relator	Dr.ª Maria do Carmo Afonso
Vogal	Dr. Paulo Coelho

Presidente Eleito

Dr. António Aroso Dias

Conselho Científico

ANATOMIA PATOLÓGICA
BIOQUÍMICA
CARDIOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA
GASTROENTEROLOGIA
HIDROLOGIA
IMUNOLOGIA
MED. FIS. REAB.
MEDICINA INTERNA
MEDICINA DO TRABALHO
NEUROCIRURGIA
OFTALMOLOGIA
ORTOPEDIA
PATOLOGIA CLÍNICA
PEDIATRIA
RADIOLOGIA
REUMATOLOGIA

Dr.ª Odete Almeida
Prof. Dr. J. Martins e Silva
Prof. Dr. Mário Lopes
Prof. Dr. Galvão Teles
Prof. Dr. Guilherme Peixe
Prof. Dr. Frederico Teixeira
Prof. Dr. Rui Victorino
Dr. Martins da Cunha
Dr. Monteiro Baptista
Dr. A. Meyrelles do Souto
Prof. Dr. António Trindade
Prof. Dr. Castanheira Diniz
Prof. Dr. Salis Amaral
Prof. Dr. Pinto de Barros
Dr.ª Maria José Vieira
Dr. J. Covas de Lima
Prof. Dr. A. Lopes Vaz

Edição e Propriedade: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Redacção: Sociedade Portuguesa de Reumatologia - R. D. Estefânia, 177, 1.º D - 1000-154 LISBOA

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101 897

Depósito Legal: 86 955/95

Publicidade: Rita Goulão Oliveira e Nuno Quintela Lucas

Dep. Gráfico: Lina Vinagre e António Castro

Impressão e acabamento: GRAFISTAFF, S.L. - Avda. del Jarama, 24 - Polígono Industrial de Coslada (MADRID)

Tiragem: 6 000 Exemplares

Preço de n.º Avulso: 500\$00 (\$10 USD); Anual (4 números): 2000\$00 (\$30 USD)

Coordenação
Editorial:



FARMAPRESS
EDIÇÕES, LDA.

Av. Almirante Reis, 219 - 3.º Dt.º 1000-049 Lisboa
Telef.: 21 849 89 55 • Fax: 21 849 44 05

Artrolyt®

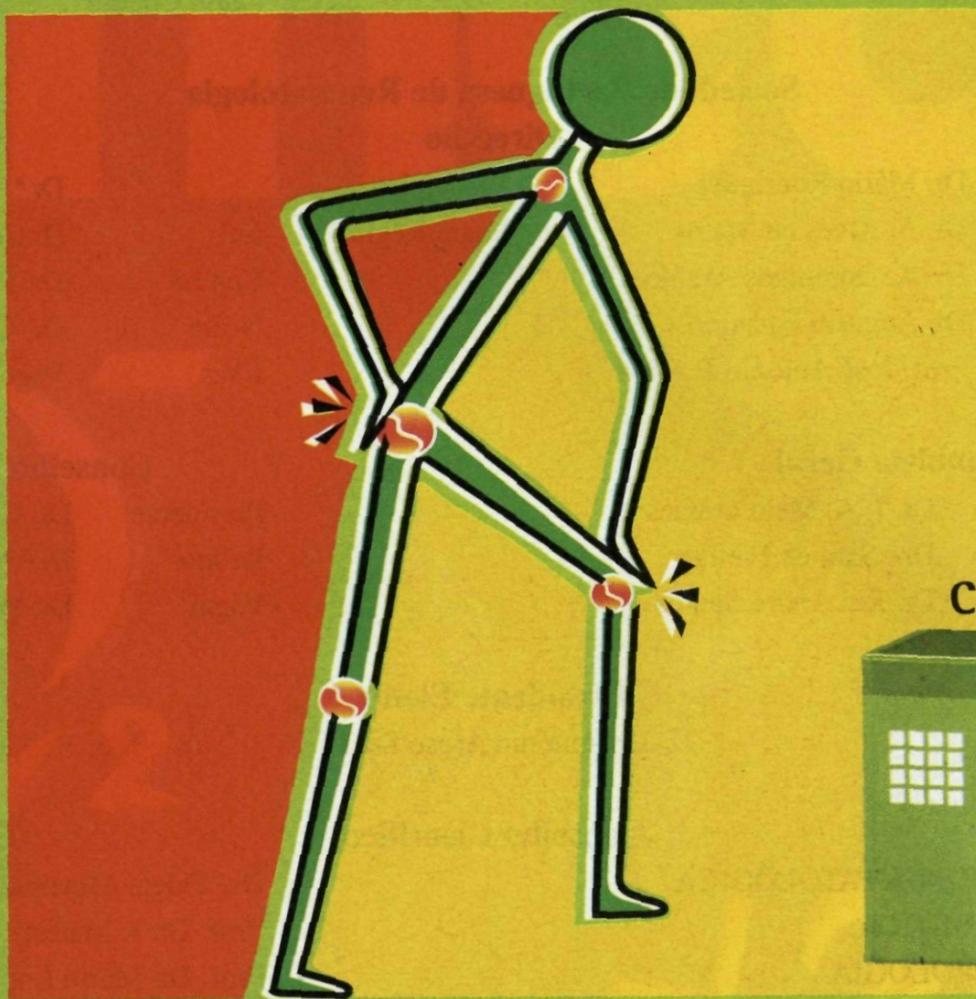
Diacereína



Novo

Na Artrose

o 1º inibidor da interleuquina-1



Cápsulas Dia

Artrolyt®

Diacereína

P.V.P.
20 cápsulas 2.772\$00
60 cápsulas 7.069\$00

o doente artrósico volta a ter futuro

ARTROLYT®

Composição: Diacereína - 50 mg por cápsula.

Contém lactose.

Propriedades farmacológicas: A Diacereína, pró-fármaco da reína, demonstrou uma actividade inibidora dos sintomas agudos e crónicos de inflamação numa série de ensaios específicos, sem provocar efeitos secundários significativos.

Indicações terapêuticas: Tratamento das doenças articulares degenerativas (osteoartrose).

Posologia e modo de administração

Posologia e duração do tratamento: *Adultos:* 1 cápsula doseada a 50 mg de Diacereína, administrada 2 vezes por dia, por via oral, de manhã e à noite, após as refeições.

A Diacereína é um fármaco sintomático de acção lenta, recomendado no tratamento da osteoartrose. Devido ao seu lento início de acção o efeito analgésico é normalmente observado ao fim de 30 a 45 dias de tratamento. Por conseguinte, o produto deve ser administrado diariamente, por um período mínimo de um mês até que se observem os primeiros efeitos benéficos. A duração máxima do tratamento, sem interrupções, na maioria dos ensaios clínicos até agora efectuados, foi de 6 meses. Deste modo, o tratamento ininterrupto para além de 6 meses deverá ser cuidadosamente controlado.

Os estudos farmacocinéticos efectuados nos doentes idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática, não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos, pelo que não é necessário proceder a qualquer ajustamento da dose recomendada.

Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose recomendada deverá ser reduzida para 50 mg por dia.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à Diacereína ou a substâncias de estrutura semelhante (antraquinonas).

Advertências e precauções especiais de utilização: A Diacereína apenas deve ser administrada aos adultos, dada a inexistência de estudos clínicos, em crianças.

Interações medicamentosas e outras: Os antiácidos de acção local administrados simultaneamente ou uma hora após a administração de Diacereína, reduzem significativamente a quantidade de reína circulante.

Não foi observada nenhuma interacção relacionada com a ligação da reína (metabolito activo da Diacereína) às proteínas, na presença de varfarina, paracetamol, ácido salicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenac, fenbufeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, valproato de sódio, fenitoína, tolbutamida, glibenclamida ou clorpropamida.

A administração concomitante de Diacereína e de antagonistas dos receptores H₂, não altera significativamente os parâmetros farmacocinéticos da reína no plasma e na urina.

Utilização em caso de gravidez e de lactação

Gravidez: Um estudo efectuado em animais de experiência demonstrou um atraso na ossificação embrionária, devido ao efeito maternotóxico em doses elevadas (50-100 mg/Kg/dia). Uma vez que não existem dados disponíveis, no ser humano, recomenda-se não administrar Diacereína durante a gravidez.

Lactação: Recomenda-se não administrar este produto durante a lactação devido à passagem, em proporções mínimas, dos

derivados antraquinónicos para o leite materno. Este facto é demonstrado por bibliografia relevante.

Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas: Não são conhecidos.

Efeitos indesejáveis: Devido às propriedades químicas da Diacereína, poderá ocorrer um efeito laxante, sob a forma de fezes moles e aumento da frequência dos movimentos peristálticos. No entanto, estes efeitos foram bem tolerados na maioria dos casos e tendem a desaparecer ao fim de 2 a 3 semanas de tratamento. Os efeitos observados menos frequentemente foram: coloração forte da urina, gastralgia, meteorismo e diarreia. Num número reduzido de casos observaram-se cefaleias e prurido. Comparativamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINES), a Diacereína não demonstrou qualquer potencial ulcerogénico para o tracto gastrointestinal.

Sobredosagem

Em caso de sobredosagem pode ocorrer diarreia intensa.

Como medida de intervenção imediata, recomenda-se a reposição de electrólitos.

Toxicidade aguda em animais: A administração oral de doses até 2000 mg/kg não causou letalidade nos ratos nem nos ratinhos. O principal sintoma observado foi a diarreia.

Data da AIM

ARTROLYT 20 e 60 cápsulas - 97/06/07

ARTROLYT 30 cápsulas - 97/11/28

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Informação adicional será disponibilizada a pedido



Contents

- **Editorial**
Armando Malcata 7

- **Opinion Leaders**

How and When Should Prostacyclin Derivatives be Used in Patients With Scleroderma.
Richard Stratton and Carol Black 9

- **Original Papers**

Nephritis in Childhood Lupus.
Iva Brito, Helena Silva, Ana Ferreira, Helena Jardim, Álvaro Aguiar, A. Lopes Vaz and Caldas Afonso 13

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is not a very frequent entity in pediatric age. It rarely occurs before the age of five and it preferentially manifests itself in children between eleven and fifteen years old. The authors review the cases of SLE in the Pediatric Department of S. João Hospital, whose diagnoses were established before the age of eleven. The authors highlight the renal involvement as a frequent and serious clinic manifestation in this age group comparatively to adult age. The different clinic and laboratorial parameters, the follow-up and therapeutics are evaluated, based on histologic results obtained by renal biopsy.

Key-Words: Systemic erythematosus Lupus, lupus nephritis.

- **Clinical Case**

Miasthenia Gravis. About a Clinical Case.

Miguel Cabral, Luís Negrão, Fernanda Gonçalves, José Diniz Vieira, José Pereira de Moura, Mário Borges Alexandrino and José Alves de Moura 21

SUMMARY

A clinical case of a 43 years old female patient is described. She was admitted for weakness and fatigability of skeletal muscles, myalgias, high dysphagia and dyspnoea developed three months earlier, following a respiratory infection.

Clinical investigation concluded for myasthenia gravis. The authors present a review about this disease, including the most important aspects of etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, prognosis and treatment.

Key-Words: myasthenia gravis; thymus; acetylcholine receptors

- **Reviews**

Metrology Instruments for Seronegative Spondylarthropathies. Herberto Jesus	29
--	----

One Year of Progress in Fibromyalgia. Fernando Saraiva	39
---	----

ABSTRACT

A review of the most recent literature on fibromyalgia was done. Because sometimes the collected data covered several fields simultaneously and sometimes for easing the explanation, the author divided this paper in eight chapters: "Epidemiology, Clinical Manifestations and Diagnosis", "Juvenile Fibromyalgia", "Genetic and Immunological Disturbances", "Metabolic and Muscular Disturbances", "Nervous System and Endocrine Disturbances", "Psychopathological Disturbances", "Functional/Social Consequences and Life Quality" and "Treatment".

- **Images in Rheumatology**

Acro-osteolysis. A. Braña, P. Reis, J. A. P. da Silva, A. Malcata and A. Porto	52
---	----

- **Reumatology in Family Medicine**

Painful Feet: Causes and Solutions (part I) Paula Araújo and Augusto Faustino	55
--	----

- **National Agenda** 65

- **International Agenda** 66

- **Instructions to Authors** 69

A Acta Reumatológica Portuguesa, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, tem constituído, ao longo da sua existência, a revista nacional de referência, para todos aqueles que se interessam por esta área da Medicina.

De facto, muito do que se tem feito na área da Reumatologia, foi comunicado nesta Acta, que por isso mesmo se tem prestigiado, ao acolher e permitir a partilha dos relevantes contributos e desenvolvimentos que a Reumatologia nacional tem produzido.

Estando aberta à colaboração de todos, médicos reumatologistas ou de outras especialidades, a todos pertence, constituindo-se assim, no fórum abrangente, qual ponto de encontro científico, onde todos podem partilhar as suas experiências e os trabalhos desenvolvidos.

Mais que em qualquer outra época vivemos tempos em que a informação é essencial à nossa actividade. As múltiplas possibilidades de aceder e beneficiar da experiência de centros de alto nível científico são por demais enriquecedoras.

Assim sendo, é com particular agrado que se regista e saúda a iniciativa do Conselho Editorial, nomeadamente do seu editor-chefe Prof. Dr. J.A. Pereira da Silva, no sentido de obter a colaboração, continuada, de reputados autores estrangeiros, cujo contributo será, por certo, objecto de atenta leitura e reflexão.

Neste número é publicado o artigo (incluído na secção: "líderes de opinião") da autoria de Richard Stratton e Carol Black¹ onde, de forma clara, é relatada a sua experiência na utilização dos derivados da prostaciclina na esclerose sistémica (ES).

Trata-se dum importante avanço na terapêutica desta doença, a qual, ao longo dos anos, tem constituído um enorme desafio para os seus estudiosos e para quem tem de tratar os doentes com esta patologia.

Na verdade, a ES é uma afecção de etiologia desconhecida, com mecanismos patogénicos complexos e múltiplos (alterações vasculares, fibrose, alterações imunológicas, disfunção da

célula endotelial, etc.), com expressão clínica variada, as mais das vezes multissistémica, tornando, assim, difícil a terapêutica.

Apesar disso, a sobrevida destes doentes tem aumentado, o que se deve em parte ao reconhecimento de formas mais precoces e limitadas, mas também ao esforço de monitorização e vigilância regular a que estes doentes devem ser sujeitos, adaptando os exames complementares de diagnóstico a utilizar, à forma clínica da doença e à luz do conhecimento da história natural da doença.

Na ausência de drogas modificadoras da doença, a terapêutica baseia-se, sobretudo, em intervenções essencialmente sintomáticas (para controlar o fenómeno de Raynaud, a esofagite, mesmo a crise renal ou o envolvimento pulmonar, para exemplificar).

Neste excelente e prático artigo os autores transmitem-nos a sua própria experiência na utilização dos derivados da prostaciclina em situações problemáticas cujo tratamento estava longe de ser satisfatório e levantam a hipótese, que está ser investigada, de que possa constituir uma terapêutica fundamental, isto é potencialmente modificadora da evolução da doença.

Este desiderato tem sido perseguido por diversos grupos de investigadores de grande prestígio internacional, entre os quais se conta o grupo chefiado por Carol Black, esperando-se que, nos anos mais próximos, possam surgir novas modalidades terapêuticas susceptíveis de alterarem significativamente a morbidade e mortalidade da Esclerose Sistémica.

Armando Malcata

Referência

¹Richard Stratton, Carol Black—"How and When should Prostacyclin Derivates be used in patients with Scleroderma" Acta Reuma Port. 2000;96:9-12

How and When Should Prostacyclin Derivatives be Used in Patients With Scleroderma

Richard Stratton and Carol Black

BACKGROUND

Prostacyclin is an endogenous arachidonic acid metabolite derived from the action of prostacyclin synthase on prostaglandin H₂.¹ The known actions of prostacyclin include relaxation of vascular smooth muscle, and inhibition of platelet thrombus formation. Release of prostacyclin by vascular endothelial cells leads to arterial vasodilation and has a local anticoagulant effect.² These effects are mediated by the binding of a specific prostacyclin cell surface receptor, the IP receptor, and are dependent on a rise in intracellular cAMP. As would be expected IP receptors are expressed by vascular smooth muscle cells and platelets. In addition afferent sensory nerves, spleen, and medullary thymus express IP receptors suggesting diverse physiological roles for prostacyclin.³

Because of its known actions prostacyclin has been studied for possible clinical use as an anti-platelet drug as well as a vasodilator. The main problems with the clinical use of this compound are its chemical instability and the need to administer the drug at high pH. The first compound to combine chemical stability with high IP receptor agonist potency was the Schering compound Iloprost.⁴ At present both prostacyclin (Epoprostinol) and Iloprost are available for clinical use.

Palavras-Chave: Prostaciclina; Esclerose sistêmica progressiva.

Treatment of Raynaud's Phenomenon

A severe form of peripheral vascular disease is a common feature of the connective tissue disease scleroderma. This is characterised by frequent episodes of Raynaud's phenomenon which in the worst cases may cause digital ulceration or gangrene. Narrowing of the lumen of digital arteries by intimal proliferation, abnormal vascular tone, degranulation of platelets in the peripheral circulation, and immune mediated endothelial cell injury have all been shown to play a role in the development of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon.⁵ In a number of controlled trials intravenous Iloprost infusion has been shown to reduce severity and frequency of Raynaud's phenomenon in scleroderma.^{6,7,8} Despite the brief period of Iloprost infusion in these studies the beneficial effect on peripheral perfusion can be measured weeks or months later.⁹ A retrospective study suggests that Iloprost is superior

to other drug therapies for Raynaud's and helps patients resistant to other treatments.¹⁰ Iloprost therapy is recommended for patients with severe Raynaud's phenomenon, resistant to conventional therapies, and is therefore commonly prescribed for patients with scleroderma. We routinely prescribe Iloprost for patients with scleroderma-associated Raynaud's 6 hours per day for 5 consecutive days, according to the following protocol.

Iloprost 0.1 mg in 50 ml normal saline
0.5 ng/kg/min for 20 minutes
1.0 ng/kg/min for 20 minutes
1.5 ng/kg/min for 5 hours 20 minutes

Common short term reversible side effects include headache, flushing, diarrhoea, and jaw pain. An important practical point is that patients who develop unacceptable short term side effects will often tolerate Iloprost at a slightly reduced dose or with the help of analgesic drugs or anti-emetics given shortly before the infusion. There is a theoretical risk of haem-

orrhage around the time of infusion due to antiplatelet effects of prostacyclin derivatives, although in practice this appears rare. Iloprost should not be used during pregnancy.

Critical digital ischaemia leading to ulceration is seen in a minority of scleroderma patients, appearing more commonly in patients with limited pattern of cutaneous involvement. We have used intravenous Iloprost in such patients with healing of ulcers and this observation is supported by a recent study.¹¹ In severely affected patients with gangrene we have used prolonged continuous low dose Iloprost in combination with surgical debridement and digital sympathectomy.¹²

Scleroderma Associated Pulmonary Hypertension

The vascular lesions of scleroderma characterised by concentric narrowing of the lumen, intimal proliferation, and an absence of inflammatory infiltrate, are not limited to the digital arteries. A subgroup of scleroderma patients develop a form of pulmonary vascular disease with typical scleroderma vascular lesions affecting pulmonary arteries of all sizes and clinical features of progressively severe pulmonary hypertension.¹³ Until recently there were no placebo controlled studies of treatment for scleroderma-associated pulmonary hypertension and clinicians have relied on extrapolation of data from studies of idiopathic primary pulmonary hypertension, where anticoagulation and calcium channel antagonist therapy have been shown beneficial.¹⁴ Recently continuous ambulatory intravenous epoprostenol was shown to improve survival and morbidity for patients with severe idiopathic primary pulmonary hypertension.¹⁵ A similar study comparing continuous ambulatory Iloprost against conventional therapy for scleroderma-associated pulmonary hypertension is near to completion. We have used continuous ambulatory intravenous Iloprost in patients with severe scleroderma-associated pulmonary hypertension and have found improvement in cardiac

output, a decrease in pulmonary vascular resistance and improved exercise capacity following prolonged treatment. It is our practice to prescribe intermittent intravenous Iloprost for those patients with mild to moderate pulmonary hypertension, and to use continuous ambulatory Iloprost in severe life-threatening pulmonary hypertension (table 1).

Table 1
Suggested management of scleroderma-associated pulmonary hypertension

Severity	Criteria	Recommended Management
mild	NYHA grade I, pulmonary artery pressure <50mmHg	Oral calcium channel blocker, intravenous Iloprost every 6 months, with repeat echocardiogram.
moderate	NYHA grade II, pulmonary artery pressure > 50mmHg, cardiac index > 2l/min/m ² , mixed venous oxygen saturation >63%	Oral calcium channel blocker, anticoagulate, 5 days intravenous Iloprost therapy every 3 months, with repeat echo cardiogram.
severe	NYHA grade II or III, pulmonary artery pressure >50 mmHg, cardiac index <2l/min/m ² , mixed venous oxygen saturation <63%	Anticoagulate, continuous ambulatory Iloprost therapy via Hickmann line.

Patients requiring ambulatory Iloprost are assessed as inpatients with baseline right heart catheterisation. Serial measurements of pulmonary vascular resistance, cardiac output and mixed venous oxygen saturation are taken at baseline and during infusion of Iloprost with titration of the rate of infusion. Usual starting dose of Iloprost is in the range 2-3 ng/kg/min with adjustment following repeat right heart catheterisation after 3 months. An indwelling subclavian catheter is placed by an experienced radiologist who must be warned of the increased venous pressure. Once established on therapy patients require a period of training in the administration of Iloprost infusion by battery powered syringe driver. Potential hazards of this form of therapy include problems related to the indwelling subclavian catheter such as sepsis, air embolism, or thrombosis. Also there are concerns that sudden discontinuation of therapy due to accident or technical failure, will result in an acute decompensation of right ventricular function and cause circulatory failure.

Scleroderma Renal Crisis

Scleroderma renal crisis is a life threatening disorder associated with accelerated hypertension leading to concentric narrowing of the interlobar and arcuate renal arterioles, and acute renal failure.¹⁶ Despite some beneficial effect from angiotensin converting enzymes SRC continues to carry a high mortality and morbidity with nearly one half of patients requiring long-term dialysis. In our experience ACE inhibitors alone are rarely sufficient to control the hypertension associated with SRC. Choice of additional anti-hypertensive agent is empirical as no other drugs have been shown to be beneficial in SRC. Iloprost has been shown to increase renal plasma flow in scleroderma patients.¹⁷ Also intravenous Iloprost offers the advantage of dose titration against the arterial blood pressure. In our experience we found that Iloprost therapy during SRC was associated with a lower rate of progression to end stage renal failure (9 of 22 Iloprost treated patients vs 8/13 patients who did not receive Iloprost during SRC) and a lower mortality (3 of 22 Iloprost treated patients versus 3 of 13 patients who did not receive Iloprost during SRC), although neither result was statistically significant. During SRC we would advocate using Iloprost in addition to conventional therapy with an angiotensin converting enzyme inhibitor, according to the following regimen; 0.5 ng/kg/hr and increased at 20 minute intervals up to 1.5 ng/kg/h given for 24 hours. Each day thereafter the dose is increased by a further increment of 0.5 ng/kg/h as tolerated up to a maximum of 9 ng/kg/h. Iloprost should be continued for at least 5 days, or until adequate blood pressure control had been obtained for 24 hours.

Alternative Routes of Administration

The need for intravenous route of administration is an obvious inconvenience in most clinical settings and therefore efforts have been made to develop other routes of administration, most notably oral and inhaled nebulised forms of Iloprost. Studies of oral Iloprost for sclero-

derma-associated Raynaud's produced disappointing results with no benefit over placebo in one study¹⁸ and an equivocal beneficial effect in one other study.¹⁹ Inhaled Iloprost is an attractive option for the therapy of scleroderma associated pulmonary hypertension because of the need for daily long term therapy in this group. Also inhaled therapy might exert an effect on pulmonary vascular tone with little or no effect on peripheral vascular tone and therefore reduce the incidence of side effects such as hypotension, headaches, and flushing. In one small open study aerosolised prostacyclin and aerosolised Iloprost were shown to reduce pulmonary vascular resistance and to improve cardiac output and mixed venous oxygen concentration in a group of patients with severe pulmonary hypertension of whom some had limited scleroderma,²⁰ and a second pilot study showed improvement in patients with pulmonary hypertension due to pulmonary fibrosis.²¹ We occasionally see patients presenting in extremis with circulatory failure due to severe pulmonary hypertension. In our experience these patients tolerate intravenous Iloprost poorly because of systemic hypotension and tend to succumb to the effects of poor tissue perfusion. Anecdotal evidence reports recovery from this state following the use of inhaled Iloprost therapy, with little or no effect on systemic arterial pressure.^{21,22}

Possible Disease Modifying Effects

Prostacyclin derivatives exert an inhibitory effect on collagen synthesis by fibroblasts in vitro.²³ In our experience patients treated long term with continuous ambulatory Iloprost experience an improvement in the cutaneous lesions of scleroderma, and this is supported by a recent pilot study.²⁴ We have shown that Iloprost inhibits expression of connective tissue growth factor by fibroblasts, and this might be the mechanism by which the anti-fibrotic effects of prostacyclin derivatives are exerted.²⁵ Our present studies include measuring the in vivo effect of systemic Iloprost therapy on collagen and CTGF metabolism.

REFERENCES

- 1 Needleman P, Turk J, Jaschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB Arachidonic acid metabolism *Ann Rev Biochem* 1986;55:69-102
- 2 Moncada S Biological importance of prostacyclin *Br J Pharmacol* 1982;76:3-31
- 3 Coleman RA, Smith WL, Narumiya S International union of pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes *Pharmacol Rev* 1994;46:205-228
- 4 Skuballa W, Raduchel B, Vorbruggen H Chemistry of stable prostacyclin analogues: synthesis of Iloprost In *Prostacyclin and its Stable Analogue Iloprost*, edited by RG Gryglewski and G Stock, pp 17-24, Springer Verlag, Berlin, Germany, 1985
- 5 LeRoy EC Systemic sclerosis: a vascular perspective *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1996;22:675-694
- 6 Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL Placebo controlled study showing therapeutic benefit of Iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon *J Rheumatol* 1992;19: 1403-1406
- 7 Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, Kirby JD Comparison of intravenous Iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study *BMJ* 1989;289:561-564
- 8 McHugh NJ, Csuka M, Watson H, Belcher G, Amadi A, Ring EF, Black CM, Maddison PJ Infusion of Iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis *Ann Rheum Disease* 1988;47:43-47
- 9 Rademaker M, Thomas RH, Provost G, Beacham JA, Cooke ED, Kirby JD Prolonged increase in digital blood flow following Iloprost infusion in patients with systemic sclerosis *Postgrad Med J* 1987;63:617-620
- 10 Watson HR, Belcher G Retrospective comparison of Iloprost with other treatments for secondary Raynaud's phenomenon *Ann Rheum Dis* 1991;50:359-361
- 11 Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischaemic ulcers secondary to systemic sclerosis *J Rheumatol* 1992;19:1407-1414
- 12 Stratton R, Howell K, Goddard N, Black CM. Digital sympathectomy for critical ischaemia in scleroderma (letter). *British Journal of Rheumatology* 1997;36
- 13 D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE Pathological changes in systemic sclerosis. A study of fifty eight autopsy cases and fifty eight matched controls *Am J Med* 1969;46:428-440
- 14 Rich S, Kaufman E, & Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81
- 15 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334: 296-301
- 16 Steen VD: Renal involvement in systemic sclerosis *Clin Dermatol* 12:253-258, 1994
- 17 Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Rivolta R, Castagnone D, Quarto di Palo F, Scorza R: The effects of Iloprost infusion on the renal vessels' resistance index of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 24:1944-1948, 1997
- 18 Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, Martin R, Collier DH, Weinstein A, Furst DE, Jimenez SA, Mayes MD, Merkel PA, Gryuber B, Kaufman L, Varga J, Bell P, Kern J, Marrott P, White B, Simms RW, Phillips AC, Seibold JR Oral Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study *Arthritis Rheum* 1998;41:670-677
- 19 Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JFF, Ulliman S, Madhok R, Smit AJ, Banga JD, Watson HR Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled dose-comparison study *Brit J Rheumatol* 1998;37:952-960
- 20 Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W Aerosolized prostacyclin and Iloprost in severe pulmonary hypertension *Ann Int Med* 1996;124:820-824
- 21 Olschewski H, Ghofrani HA, Walmroth D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W Inhaled prostacyclin and Iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:600-607
- 22 Olschewski H, Ghofrani A, Walmroth D, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolisation of Iloprost *Intensive Care Medicine* 1998;24:631-634
- 23 Yu H, Gallagher AM, Garfin PM, Printz MP Prostacyclin release by rat cardiac fibroblasts: inhibition of collagen expression *Hypertension* 1997;30:1047-1053
- 24 Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Zeminian S, Pacor ML, Corrocher R, Bambara LM Iloprost as cyclic five-day infusions in the treatment of scleroderma. An open pilot study in 20 patients treated for one year *Revue Du Rhumatisme, English Edition* 1998;65:745-750
- 25 Stratton R, Abraham D, Martin G, Black C The prostacyclin analogue Iloprost inhibits CTGF and collagen production by normal and scleroderma fibroblasts *Annals of the Rheumatic Diseases XIV European League Against Rheumatism (abstract) June 1999; 187*

Nefrite Lúpica na Criança

Iva Brito***, Helena Silva**, Ana Ferreira, Helena Jardim*,
Álvaro Aguiar*, A. Lopes Vaz*** e Caldas Afonso*

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma entidade pouco frequente na idade pediátrica. Raramente ocorre antes dos 5 anos de idade, manifestando-se preferencialmente após o início da adolescência entre os 11 e os 15 anos. Os autores efectuam a revisão dos casos de LES do Departamento de Pediatria do H. S. João - Porto, cujo diagnóstico foi estabelecido antes dos 11 anos de idade. Destacam o atingimento renal como manifestação clínica frequente e grave neste grupo etário comparativamente com a idade adulta. Avaliam os diferentes parâmetros clínicos, laboratoriais, a evolução e a terapêutica, apoiados nos resultados histológicos obtidos por biopsia renal percutânea.

Palavras-Chave: Lúpus eritematoso sistémico, nefrite lúpica.

INTRODUÇÃO

O LES é uma doença auto-imune de etiologia não esclarecida,¹ pouco frequente na idade pediátrica.² À semelhança do adulto, as manifestações clínicas são diversas, sendo o envolvimento multissistémico mais grave neste grupo etário.^{3,4} A hematuria, a proteinúria e a hipertensão arterial (HTA) são achados clínicos habituais na nefrite lúpica. Esta, por sua vez, está presente em cerca de 2/3 das crianças e adolescentes atingidos, constituindo muitas vezes a forma inicial de apresentação da doença.^{5,6,7}

As manifestações do LES são dificilmente explicadas por uma alteração isolada do sistema imune.⁸ À luz dos conhecimentos actuais,

a melhor explicação sobre a patogénese do LES passaria pela associação de um estímulo ambiental com uma alteração genética ou adquirida do sistema imune, através da activação policlonal das células B. A perda do controlo desta actividade celular, resulta na produção de um grande número de anticorpos, onde se incluem os auto-anticorpos, nomeadamente os antinucleares particularmente os anti-dsADN e os anti-Sm que constituem importantes marcadores lúpicos. A deposição tecidular destes anticorpos, resulta em diversas respostas inflamatórias, responsáveis pela génese de lesões em múltiplos órgãos alvo incluindo o rim.

A base genética da nefrite lúpica continua não completamente esclarecida.

Recentemente tem sido sugerida a existência de maior susceptibilidade genética na criança com LES, associada ou não ao sistema HLA e a défices do complemento.^{9,10,11}

* Departamento de Pediatria, H. S. João - Faculdade de Medicina - Porto.

** Serviço de Pediatria, H. S. Marcos - Braga.

*** Unidade de Reumatologia, H.S. João - Faculdade de Medicina - Porto.

Estudos prévios evidenciam um importante envolvimento das citocinas e dos factores de crescimento na actividade da nefrite lúpica.^{12,13} O polimorfismo do gene da enzima de conversão da angiotensina II (ECA), responsável pelos níveis plasmáticos da referida enzima, tem sido associado a várias doenças cardiovasculares.^{14,15} Nalguns tipos de glomerulonefrites o genótipo da ECA tem sido, também repetidamente associado à deterioração da função renal.^{16,17} Para além de todos estes efeitos, a ECA parece ter uma acção determinante em vários fenómenos inflamatórios e imunológicos responsáveis pela patogénese e progressão da nefrite lúpica.^{18,19} Dado que o aumento da actividade do sistema imune está associado à patogénese do LES, é razoável aceitar-se que o genótipo da ECA influencie a resposta imune e, deste modo a actividade da nefrite lúpica.²⁰

O atingimento renal no LES é o principal factor de prognóstico a longo prazo.^{5,21} Atendendo a que as características histopatológicas glomerulares e a sua correlação com os achados clínicos influenciam as opções terapêuticas, alguns autores²² defendem a realização da biopsia renal no início das manifestações clínicas, bem como de forma sequencial na avaliação da progressão da doença renal.²³

Material e Métodos

Foram analisados, os doentes seguidos no Departamento de Pediatria do H S João Porto e de idade inferior ou igual a 11 anos com diagnóstico de LES baseado nos critérios do ACR (American College of Rheumatology) e com seguimento superior a 1 ano.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: sexo, idade média de início dos sintomas, idade média de diagnóstico, manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas, terapêutica e evolução da doença renal.

Foi realizada biópsia renal percutânea em todos os casos com manifestações renais major (alterações da função renal, hipertensão arterial, sedimento urinário activo), estabelecendo-se correlação anátomo-clínica de modo a avaliar a resposta às opções terapêuticas.

Resultados

Foram analisados 10 doentes (8 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) com idades compreendidas entre os quatro e onze anos de idade com média de idades de 8,05 anos.

As manifestações clínicas de LES iniciaram-se, em média, aos 7,2 (\pm 2,6) anos de idade. Os doentes com atingimento renal tinham, em média 7,6 (\pm 2,9) anos de idade. A duração média entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 9 meses, sendo de 1 ano nos casos com envolvimento renal. Como sumariado no quadro I, na altura do diagnóstico todos os

Quadro I Manifestações clínicas iniciais

Manifestações clínicas	Número de doentes (n=10)	%
Sintomas constitucionais	10	100%
Artrite/artralgia	9	90%
Muco-cutâneas	6	60%
Renal	6	60%
Neurológicas	2	20%
Pulmonares	2	20%
Cardíacas	2	20%
Gastro intestinais	3	30%
Hematológicas	6	60%

doentes apresentavam sintomas constitucionais (febre, astenia e/ou emagrecimento). As queixas articulares (artrite/artralgia) estavam presentes em 9 (90%) doentes. As manifestações muco-cutâneas e as hematológicas foram encontradas igualmente em 6 pacientes (60%).

O atingimento renal foi observado em 6 doentes (60%), sendo cinco do sexo feminino e um do sexo masculino. Em dois destes doentes as manifestações renais foram a forma inicial de apresentação através de um síndrome nefrótico e de um síndrome nefrítico. Nos restantes casos as manifestações surgiram durante o primeiro ano de evolução da doença. Em três doentes houve atingimento transitório da função renal com diminuição da clearance da creatinina (Quadro II). Todos os doentes apresentaram critérios para a realização de biópsia renal, sendo as alterações histológicas corresponden-

Quadro II Manifestações renais iniciais

Manifestações renais	Número de doentes (n=6)
Idade (média)	7 (+2,9)
Sexo feminino	5
Síndrome nefrótico	2
Síndrome nefrítico	4
Diminuição da depuração da creatinina	3
Alterações do sedimento urinário	4

tes à classe IV da classificação da O.M.S. as mais frequentemente encontradas (Quadro III). Das biópsias renais sequenciais realizadas durante a evolução houve, num caso progressão de uma glomerulopatia inicialmente classe II para classe IV acompanhada de agravamento clínico. A classe V foi encontrada em apenas um doente (Quadro III).

Quadro III Correlação clínico-histológica

Achados histológicos (classificação OMS)	Função renal normal	Atingimento função renal	Total
II (proliferativa mesangial)	—	1	1
IV (proliferativa difusa)	1	3	4
V (glomerulonefrite membranosa)	1	—	1

Nos doentes com manifestações de nefrite lúpica, os parâmetros imunológicos encontrados no início da doença encontram-se descritos no quadro IV. Todos os doentes com manifestações renais apresentaram anticorpos anti-ADN, ds tendo quatro deles anticorpos anti-cardiolipina positivos associados a uma diminuição do fracção C4 do complemento.

A terapêutica efectuada teve como base os achados histológicos e a gravidade da doença, tendo sido adaptada individualmente a cada doente.

No doente com lesões histológicas correspondentes à classe II a abordagem terapêutica inicial consistiu em corticóides orais (0,5

Quadro IV Alterações imunológicas iniciais

Alteração imunológicas	Doentes com nefrite lúpica
Diminuição C50	2
Diminuição CH100	3
Diminuição C4	4
Diminuição C3	4
Diminuição C1q	2
Anticorpos anti-cardiolipina	4
Anticorpos anti-nucleares	6
Anticorpos anti- anti- dsDNA	6
SSa	3
SSb	2
Sm	1
RNP	1
ANCA c	1

mg/kg/dia). Naqueles com lesões histológicas e apresentação clínica mais graves, a terapêutica utilizada consistiu em altas doses de prednisolona oral (2mg/kg/dia), pulsos endovenosos de metilprednisolona e de ciclos de ciclofosfamida endovenosa (1g/m²/mês) nos primeiros 6 meses seguidos, na fases de manutenção de um pulso trimestral durante 30 meses. Este esquema terapêutico exigiu internamentos e controlos analíticos periódicos. Em dois doentes (classe II e classe IV respectivamente) por apresentarem alterações hematólogicas graves (anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia grave) associou-se azatioprina (2mg/kg/dia).

O tempo médio de seguimento nos 6 doentes com nefrite lúpica, foi de 5,4 (\pm 4,6) anos.

Todos eles mantêm uma função renal normal e um sedimento urinário sem alterações. Dois destes doentes mantêm-se em esquema trimestral de ciclofosfamida, dado serem os diagnósticos mais recentes. Os restantes terminaram a terapêutica imunossupressora entre três e oito anos.

Dos quatro doentes sem atingimento renal, três mantêm-se clinicamente controlados com terapêutica anti-inflamatória, havendo registo de um falecimento num deles, na fase aguda, por cerebrite lúpica.

DISCUSSÃO

O LES é uma doença rara na criança.¹ A idade média de diagnóstico, na maioria das séries pediátricas publicadas varia entre os 11 e os 15 anos de idade.²

Verificou-se um predomínio do sexo feminino, à semelhança do encontrado por outros autores,¹ embora uma prevalência idêntica nos dois sexos tenha sido descrita nas crianças com menos de 10 anos de idade.⁵ O período encontrado entre o início dos sintomas e a data de diagnóstico foi, em média de 12 meses, idêntico ao observado noutros estudos.⁴

O diagnóstico de LES foi gradualmente facilitado pelo uso dos testes serológicos mais específicos, apesar do seu significado se manter controverso, sobretudo como indicador de actividade da doença. De facto, o aumento das concentrações dos anticorpos antinucleares foi sugerido por algumas publicações^{24,25} como correspondendo a doença clinicamente activa, embora outros autores observassem títulos aumentados de anticorpos anti-DNA, durante longos períodos assintomáticos.²⁶ Num outro estudo, não se encontrou qualquer correlação entre os níveis plasmáticos dos autoanticorpos e os sinais histológicos de actividade do envolvimento renal,²⁷ sendo no entanto aceite, que os autoanticorpos para as células endoteliais, se encontram frequentemente associados a evidências histológicas de aumento da actividade do envolvimento renal.^{28,29}

Na presente série, a presença e o tipo de autoanticorpos, não permitiu distinguir os doentes quanto à severidade da doença, nomeadamente quanto ao envolvimento renal.

Na idade pediátrica a prevalência de anticorpos anti-fosfolipídeos tem sido referida entre 38% a 87%,^{30,31,32} sendo controversa a sua associação com a actividade da doença. Numa série de 36 crianças com nefrite lúpica,³³ em diferentes grupos histológicos, não foi encontrada qualquer correlação entre as complicações trombóticas e a gravidade do atingimento renal. Pelo contrário, neste estudo, a presença de anticorpos anti-cardiolipina esteve associada com as formas activas da doença o que corro-

bora o verificado por outros autores.³⁴ Todos os doentes com formas histologicamente severas (classe IV), particularmente nos casos com atingimento da função renal, apresentavam anticorpos anti-cardiolipina. Nestes mesmos doentes encontrou-se uma activação da via clássica do complemento com diminuição dos níveis de C3e C4, usualmente aceites como indicadores analíticos de exacerbação de doença renal.³⁵

O atingimento renal esteve presente em 60% dos casos. O rim continua, deste modo na criança, a ser um dos órgãos mais envolvidos no LES,³⁶ surgindo manifestações de nefrite lúpica quer no início quer durante a evolução da doença.³⁷ A susceptibilidade renal não está completamente estabelecida. Factores de ordem genética, citoquinas, factores de crescimento e recentemente, a enzima de conversão da angiotensina I (ECA) têm sido apontados como possíveis responsáveis da actividade da nefrite lúpica.⁸⁻²⁰ O envolvimento renal é actualmente reconhecido como o principal determinante do prognóstico e do esquema terapêutico utilizado.

Apesar da sobrevida renal da nefrite lúpica ter melhorado significativamente na última década³⁷ permanece em aberto o debate acerca das melhores opções terapêuticas.³⁸

A biopsia renal percutânea, ao relacionar os achados histológicos com as manifestações clínicas e analíticas, revela-se fundamental na avaliação do grau de severidade e na evolução da doença.

Os tipos histológicos da nefrite lúpica observados na biopsia renal inicial, ajudam a estabelecer o prognóstico, podendo contudo, num pequeno número de casos, observar-se uma progressão histológica para formas mais graves. As classes II têm na grande maioria dos casos um excelente prognóstico, mesmo após longos períodos de evolução da doença. Existe alguma discórdia no que diz respeito às diferenças em termos de prognóstico entre as classes III e IV. Vários estudos evidenciam uma melhor sobrevida renal nos doentes da classe III quando comparados com os da classe IV. O pior prognóstico, geralmente atribuído à classe IV

tem sido recentemente questionado em várias publicações³⁹ perante taxas de sobrevida de 80% em 10 anos.^{40,41,42}

As formas membranosas puras de nefrite lúpica, têm uma evolução geralmente benigna com taxas de sobrevida renal de 90% em 10 anos.⁴³ Finalmente, tem sido sugerido que os resultados histológicos observados após biópsia renal devem ser tidos como uma parte de um processo dinâmico em que a evolução entre os diversos grupos histológicos são possíveis.^{44,45}

No presente estudo não parece haver uma correlação directa entre a gravidade clínica inicial do atingimento renal e a correspondente forma histológica. O síndrome nefrótico esteve presente igualmente nos tipos histológicos tradicionalmente benignos bem como naqueles de evolução mais grave. Apesar dos dados clínicos serem algumas vezes aceites como suficientes para estabelecer o diagnóstico e as opções terapêuticas, a sua correlação com os dados histológicos revela-se fundamental para o prognóstico, bem como para a terapêutica a instituir.⁴⁰ Um correcto prognóstico nestes doentes deve ter em consideração quer a sobrevida do doente quer o grau de atingimento renal. Uma melhoria na taxa de sobrevida dos doentes com LES tem sido referida nos últimos anos. Enquanto a expectativa de sobrevida em 5 anos era de 25-40% na década de 60/70^{48,49} ela aumentou para 75-85% na década de 70/80,^{50,51} passando na última década para 85/95%.^{58,59} Um diagnóstico precoce associado aos recentes avanços na terapêutica explicam estes bons resultados. Alguns autores referem um pior prognóstico do LES da criança,^{53,54} enquanto outros o não verificam.^{7,55} A severidade do atingimento renal parece ser determinante na sobrevida do doente.^{39,56,57} Conjuntamente com o aumento da sobrevida no LES, também o prognóstico do atingimento renal melhorou nos últimos anos. Se no passado os doentes com nefrite lúpica morriam ou desenvolviam insuficiência renal terminal em poucos anos⁴⁸ as séries mais recentes mostram que 85% mantêm função renal normal ao fim de dez anos.^{7,57,58} A estratégia terapêutica deverá ter em considera-

ção a gravidade do atingimento renal. Os doentes com atingimento renal minor (proteinúria inferior a 1g/dia, sedimento urinário não activo, função renal e T.A. normais), com lesões histológicas mínimas, não necessitam de tratamento específico, sendo apenas necessário medidas terapêuticas sintomáticas para controlar as manifestações clínicas: repouso, salicilato e anti-inflamatórios não esteróides. Quando estas medidas estão contra indicadas ou se revelam insuficientes, pequenas doses de corticóides (0,2-0,5mg/kg/dia) podem ser utilizadas. Uma corticoterapia mais agressiva (1-2 mg/kg/dia) deverá ser reservada para manifestações extra-renais graves como as alterações neurológicas e alterações hematológicas. Na nefrite lúpica na presença de lesões mínimas ou focais só se deve utilizar terapêutica sintomática anteriormente referida. Doentes com atingimento grave devem ser tratados como tendo glomerulonefrite proliferativa. Esta terapêutica agressiva deverá incluir corticóides em altas doses (2mg/kg/dia) com redução progressiva quando controlada clínica e histologicamente a doença. Nos doentes resistentes a esta medicação utilizar-se-á pulsos endovenosos de metilprednisolona (0,5 mg/kg/dia) em três dias consecutivos, seguidos de prednisolona oral em doses decrescentes. Esta modalidade terapêutica parece obter uma resposta clínica e analítica, renal e extra-renal, mais precoce e eficaz,⁵⁹ bem como menor toxicidade quando comparada com as altas doses de corticóide habitualmente empregues na terapêutica oral.^{41,60}

A terapêutica com agentes imunossuppressores (ciclofosfamida e azatioprina) tem sido empregue, isoladamente ou em associação com corticóides, com resultados contraditórios. Recentemente tem-se confirmado o uso vantajoso de ciclofosfamida endovenosa nas formas graves de nefrite lúpica.^{61,62,63} Boumpas em 1992, comparou a eficácia de dois diferentes regimes terapêuticos durante 6 meses utilizando metilprednisolona endovenosa (1g/m²/mês) ou ciclofosfamida endovenosa (0,5-1g/m²/mês) com resultados idênticos nas duas modalidades de tratamento.^{64,53} Melhores resul-

tado foram obtidos por outros autores^{65,66,67} com pulsos de metilprednisolona endovenosa como indução terapêutica, seguidos de combinação de prednisolona e imunossuppressores na fase de consolidação.

Os resultados com ciclosporina em modelos animais são encorajadores,⁵⁶ contudo as experiências da sua utilização em estudos clínicos são muito preliminares.⁵⁷ As formas de glomerulonefrite membranosa parecem ter uma excelente resposta à ciclosporina.⁶⁸

As opções terapêuticas evoluíram nos últimos anos dada a informação morfológica obtida a partir das biópsias iterativas em doentes submetidos às terapêuticas convencionais. Uma terapêutica agressiva tem sido recentemente utilizada, desde o início, nos doentes com sinais de actividade clínica e/ou histológica mais grave, como atitude preventiva da degradação irreversível da função renal, e por períodos não inferiores a três anos.

CONCLUSÃO

O esquema terapêutico, por nós utilizado, levou a completa resolução das alterações renais, mesmo após longos períodos de seguimento, sem registo de qualquer recidiva clínica, num sub-grupo etário muito particular.

Como principal conclusão deste estudo e, numa perspectiva prática, destaca-se a necessidade da obtenção de forma precoce e muitas vezes sequencial, de dados histológicos, como indicadores determinantes para uma terapêutica agressiva e prolongada.

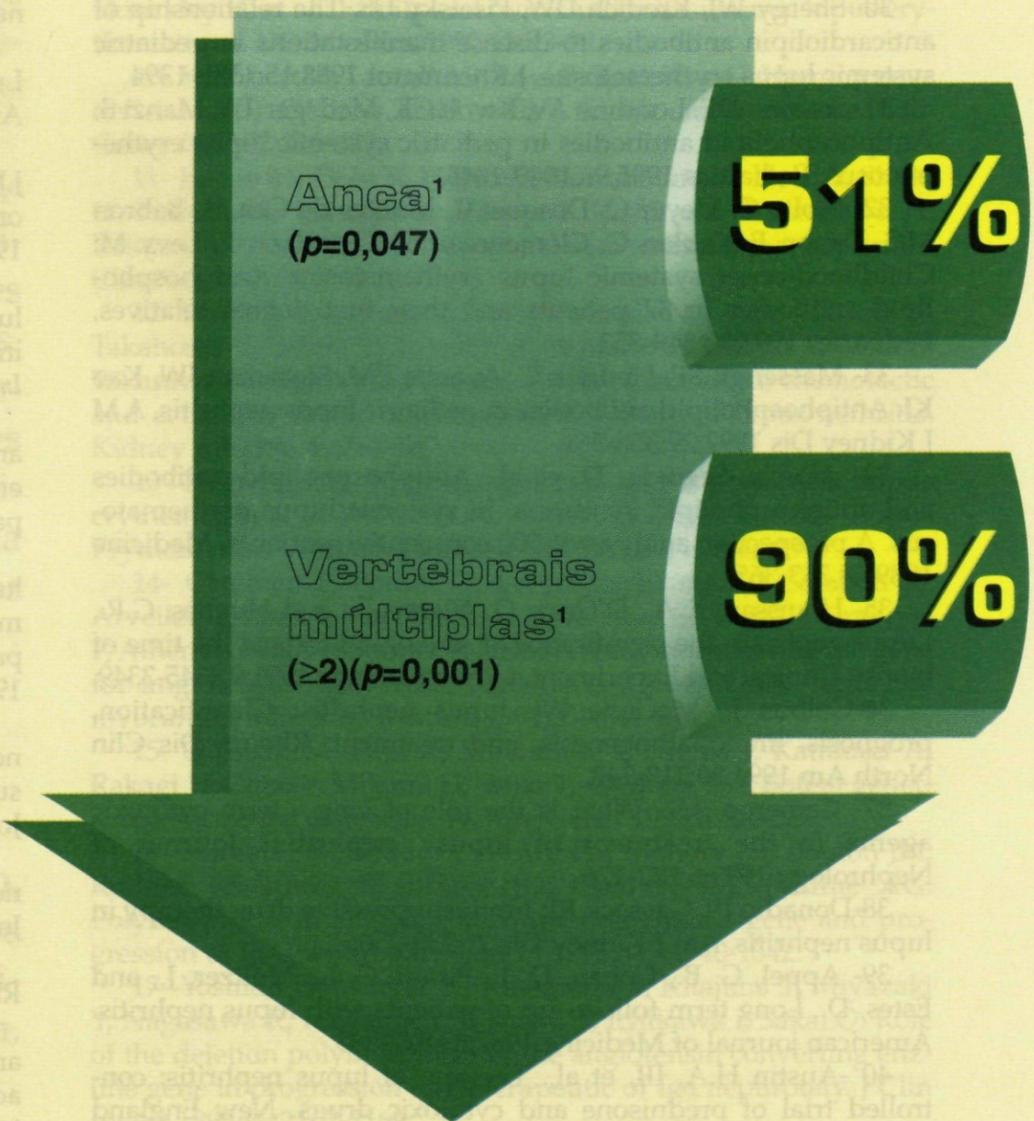
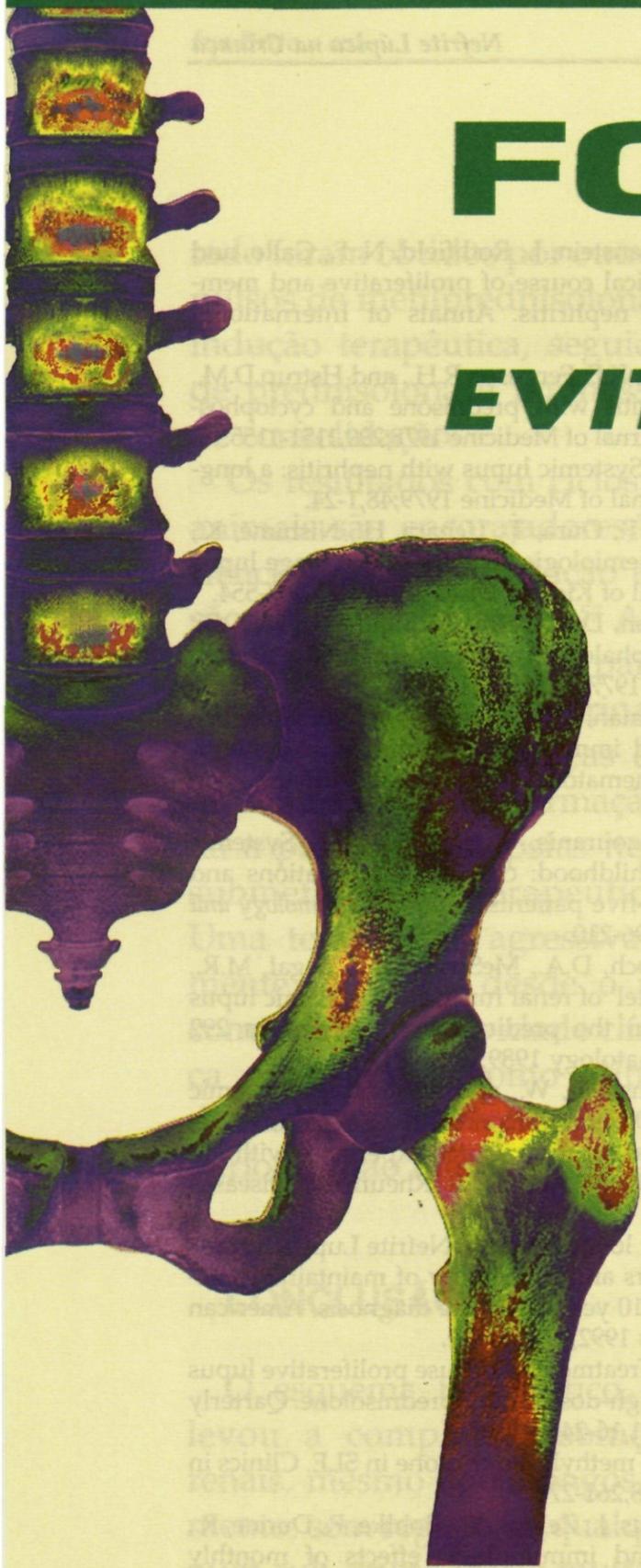
BIBLIOGRAFIA

- 1- King KK, Kornreich HK, Besnstein BH, Singsen BH, Hanson V: The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheum* 1977; 2 (suppl): 287-294.
- 2- White PH: Pediatric Systemic Lupus erythematosus and Neonatal Lupus. In: *Rheumatic Disease Clinics of North America*. WB Saunders. Philadelphia 1994; vol 20, n.º 1, 119-127.
- 3- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA: Adult and childhood onset Systemic Lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-872.
- 4- Donadio JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE: Prognostic determinants in lupus nephritis: a long - term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4:109-115.
- 5- Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968;42:37-49.
- 6- Caeiro F, Michelson FMC, Bernstein R, et al. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis* 1981;40:331.
- 7- Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994;8:230-249.
- 8- Tsao BP, Cantor RM, Kalunian KC, Wallace DJ, Hahn BH, Rotter JL: The genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Proc. Assoc. Am Physicians* 1998;110:113-117.
- 9- Grennan DM, Parfitt A, Manolios N, Herang Q, Hyland V, Duncley H, et al.: Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1997;13:93-98.
- 10- Kjellman M, Laurell AB, Low B, Sjöholm AG: Homozygous deficiency of C4 in a child with a lupus erythematosus. *Clin Genet* 1982;22:331-339.
- 11- Iwano M, Dohi K, Hirata E, Kurumatani N, Horii Y, Shiiki H, Fukatsu A, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Ishikawa H. Urinary levels of IL - 6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1993;40:16-21.
- 12- Wada T, Yokoyama H, Su S, Mukaida N, Iwano M, Dohi K, Takahoshi Y, Sasaki T, Tumichi K, Segawa C, Hisada Y, Ohta S, Takasawa K. Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;49:761-767.
- 13- Horwitz DA. Lymphocytes and immune systemic lupus erythematosus. In Wallace DA, Dubois ED, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.
- 14- Cambien F, Poirier O, Lecerf L., Evans A., Cambou JP, Arveiler D, Luc G., Bard JM, Bara L., Richard S., Tiret L., Amouyel P, Alhenc-Gelar F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin- converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-644.
- 15- Ohisishi M, Fujii K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakagi H, Zhao Y, Mikami H, Miki T, Ogihara T. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nature Genet* 1993;5:324-325.
- 16- Harden PN, Geddes C, Rowe PA, Mallory JH, Bouton JM, Rodger RS Junor BJ Briggs JD, Connell JM, Jardine AG. Polymorphism in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995;345:1540-1542.
- 17- Yoshida H, Mitarai T., Kawanura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in progression and therapeutic of Iga nephrotaty. *J Clin Invest* 1995;96:2162-2169.
- 18- Papan DG. Neuropeptides and inflammation: The role of substance P, *Ann Ver. Med.* 1989;40:341-352.
- 19- Weinstock JV, Blum Am and Kassab JT. *Cell Immunol* 1987;107:180-187.
- 20- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Na insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin. Invest* 1990;86:1343-1346.
- 21- Mosca M, Pasquariello A, Tavani A, Moriconi Moneta I, Innocenti M, et al: Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:371-378.
- 22- Malleson PN: the role of the renal biopsy in childhood onset systemic Lupus erythematosis. *Clin exp rheumat.* 7:563-1989.
- 23- Donadio JV: Renal involvement in LES: the argument for aggressive treatment. In Bacon PA, Hadler (eds): *the Kidney and Rheumatic Disease*. Boston, Butterworth Scientific, 1982, pg. 45.
- 24- Epstein, W. V.. Laboratory tests in rheumatic disease. *Medical Clinics of North America* 1997;61,377-387.
- 25- Scopelitis, E., Biundo, J.J., and Alspaugh, M.A. Anti-SS-A antibody and other anti-nuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1980;23,287-293.
- 26- Gladman, D. D., Urowitz, M.B., and Keystone, E. C. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine* 1979;66,210-215.

- 27- Nossent, H. C., Henzen- Logmans, S. C., Vroom, T. M., Huysen, U., Berden, J. H. M., and Swaak, A. J. G.. Relation between serological data at time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatology International* 1991;11,77-82
- 28- D'Cruz, D. P. et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. *Clinical and Experimental Immunology* 1991;85,254-261.
- 29- Peery, G. J., Elson, T., khouri, N.A., Chan, T. M., Cameron, J.S., and Frampton, G.. Antiendothelial cell antibodies in lupus: correlations with renal injury and circulating markers of endothelial damage. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86,727-734.
- 30- Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:1389-1394.
- 31- Seaman DE, Londino AV, Kwok CK, Medsger TA, Manzi S: Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995;96:1040-1045.
- 32- Molta C, Meyer O, Dosquet C, Montes de Oca M, Babron MC, Danon F, Kaplan C, Clémenceau S, Castellano F, Levy M: Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first degree relatives, *Pediatrics* 1993;92:849-853.
- 33- Massengil SF, Hedrick C, Ayoub EM, Sleasman JW, Kao KJ: Antiphospholipid antibodies in pediatric lupus nephritis. *AM J Kidney Dis* 1997;29:355-361.
- 34- Alarcon-Segovia, D. et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68,353-365.
- 35- Houissau, F. A., D'Cruz, D., Vianna, J., and Hughes, G.R.. Lupus nephritis: the significance of serological tests at the time of biopsy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1991;9,3345-3349.
- 36- Golbus J., McCune Wj: lupus nephritis: Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:213-242.
- 37- Cameron, J.S.. What is the role of long - term cytotoxic agents in the treatment of lupus nephritis? *Journal of Nephrology* 1993;6,172-176.
- 38- Donadio JV, Gassock RJ: Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 21:239-250.
- 39- Appel, G. B., Cohen, D. J., Pirani, C. L., Meltzer, J., and Estes, D.. Long term follow- up of patients with lupus nephritis. *American journal of Medicine* 1987;83,877-885.
- 40 -Austin H.A, III, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New England Journal of Medicine* 1986;314,614-619.
- 41- Pontecelli, C., Zucchelli, P., Moroni, G., Cagnoli, L., Banfi, G., and Pasquali, S. Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. *Clinical Nephrology* 1987;28,263-271.
- 42 -Cameron, J. S.. Treatment of lupus nephritis. *Pediatric nephrology* 1989;3,350-362.
- 43 - Pasquali, S., Banfi, G., Zucchelli, A, Moroni, G., Ponticelli, C., and Zucchelli, P. Lupus membranous nephropathy: long - term outcome. *Clinical Nephrology* 1993;39,175-182.
- 44 - Kashgarian, M.. New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 1982;1 (Suppl.), 164-169.
- 45 - Hill, G.. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissur disease: In *Pathology of the Kidney* (ed. R.H.Heptinstall) 1983; pp. 839-906. Link Brown, Boston.
- 46 - Whiting-O'Keefe, Q. et al. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 1982;96,718-723.
- 47 -Austin, H. A, II, Boumpas, D.T., Vaughan, E.M., and balow, J. E.. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney international* 1994; 45,544-550.
- 48 - Pollak, V.E., Pirani, C.L., and Schwartz, F.D.. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1964;63,537-550.
- 49- Baldwin, D. S., Lowenstein, J., Rothfield, N. F., Gallo, and McCluskey, R. T.. The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Annals of International Medicine* 1970;73,929-942.
- 50- Donadio, J.V., Holley, K.E., Ferguson, R.H., and Hstrup, D.M.. Treatment os lupus nephritis with prednisone and cyclophosphamide. *New England Journal of Medicine* 1978;299,1151-1155.
- 51- Cameron, J.S: et al.. Systemic lupus with nephritis: a long-term study. *Quarterly Journal of Medicine* 1979;48,1-24.
- 52- Iseki, K., Miyasato, F., Oura, T., Uchara, H., Nishime, K., and Fukiyama, K.. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *American Journal of Kidney Disease* 1994;23,547-554.
- 53- Cassidv, J.T., Sullivan, D.B., Petty, R.F., and Ragsdale, C.. Lupus nephritis and encephalopathy. Prognosis in 58 children. *Arthritis and Rheumatism* 1977;20,315-321.
- 54- Barron, K.S., Silverman, E.D., Gonzales, J., and Reveille, J.D.. Clinical serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36, 348-354.
- 55- Glidden, R.S., Manzouranis, C., and Borel, Y.. Systemic lupus erythematosus in childhood: clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1983;29,196-210.
- 56- Edworthy S.M., Bloch, D.A., MeShane, D.J., Segal, M.R., and Fries, J.F. A 'state model' of renal function in systemic lupus erythematosus: it's value in the prediction of ourcome in 292 patients. *Journal os Rheumatology* 1989;16,29-35.
- 57- Nossent, H.C., Bronsveld, W., and Swaak, A.J.. Systemic lupus erythematosus. III Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Annals of Rheumatic Diseases* 1989;48,810-816.
- 58- Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica. Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *American Journal of Kidney Diseases* 1992;19,473-479.
- 59- Ponticelli, C. et al.. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high-dose methylprednisolone. *Quarterly Journal of Medicine* 1982;31,16-24.
- 60- Kimberly, R.P. Pulse methylprednisolone in SLE. *Clinics in Rheumatic Diseases* 1982;8,261-278.
- 61- McCune, W.J., Golbus, J., Zeldes, W., Bohlke, P., Dunne, R., and Fox, D.A. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine* 1988;318,1423-1431.
- 62- Lehman, T.J.A et al.. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Journal of Pediatrics* 1989; 114,1055-1060.
- 63- Valeri, A. et al.. IntraVenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five- years study. *Clinical Nephrology* 1994;42, 71-78.
- 64- Boumpas, D.T. et al.. Controlled trial of pulse methylprednisolone with two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;11, 41-45.
- 65- Boumpas, D.T. and Balow, J.E.. Lupus nephritis. In *Current therapy in allergy, immunology and rheumatology*, (4th edn) (ed. L.M.Lowenstein and AS. Fauci) 1993; pp. 95-98. Mosby Year Book, St.Louis.
- 66- Balow, J.E., Boumpas, D.T., Fessler, B. J., and Austin, H. A.. Management of lupus nephritis, *Knidey International* 1996;49 (Suppl.53), 88-92.
- 67- Berguk, E., Baelde, H.J., de Heer, E., and Bruun, J. A. Prevention of glomerulosclerosis by early cyclosporine treatment of experimental lupus nephritis. *Kidney International* 1994;46, 1663-1673.
- 68- Radhakrishnan, J., Kunis, C.L.; d' Agati, V., and Appel, G.B.. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clinical Nephrology* 1994;42,147-154.

FOSAMAX

O poder de EVITAR FRACTURAS



NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA



1 comprimido/dia



FOSAMAX

alendronato de sódio

¹ Black DM et al for the Fracture Intervention Trial Research Group: Alendronate reduces the risk of fractures in women with existing vertebral fractures: Results in the Fracture Intervention Trial. Lancet. 348:1535-1541, 1996. Estudo duplamente cego, controlado com placebo, em 6459 mulheres pós-menopáusicas divididas em 2 grupos. O primeiro grupo inclui 2027 mulheres com fracturas vertebrais prévias e DMO da anca <0,68g/cm³ determinadas por dexa, seguidas durante 3 anos. O objectivo do estudo foi o número de fracturas vertebrais e não vertebrais ocorridas durante o período do estudo. A dosagem de Fosamax foi de 10 mg/dia (inicialmente foi de 5 mg/dia durante os dois primeiros anos). As mulheres com ingestão insuficiente de cálcio (inferior a 1000 mg/dia) foi-lhes administrado suplemento de Ca e vitamina D. O 2.º braço do estudo (mulheres sem fracturas vertebrais prévias) encontra-se ainda em curso.



MERCK SHARP & DOHME

Miastenia Gravis: a Propósito de um Caso Clínico.

Miguel Cabral¹, Luís Negrão², Fernanda Gonçalves³, José Diniz Vieira⁴, José Pereira de Moura⁵, Mário Borges Alexandrino⁶ e José Alves de Moura⁷

RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 43 anos de idade, internada por queixas de cansaço fácil, fraqueza muscular, mialgias, disfagia alta e dispneia com cerca de 3 meses de evolução, instaladas após uma infecção respiratória.

A investigação clínica permitiu chegar ao diagnóstico de miastenia gravis. A propósito faz-se uma revisão sobre esta doença auto-imune, abordando os aspectos mais importantes relativos à etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, prognóstico e atitudes terapêuticas.

Palavras-Chave: miastenia gravis; timo; receptores de acetilcolina

INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é certamente a doença auto-imune melhor compreendida. As suas manifestações clínicas foram reconhecidas pela primeira vez há mais de 300 anos pelo grande fisiologista Thomas Willis e estão perfeitamente descritas desde o início do século XX. Nos últimos 25 anos tem-se assistido a um notável progresso no conhecimento da sua fisiopatologia, imunologia e base molecular e os novos conhecimentos têm sido aplicados no diagnóstico e tratamento desta doença.¹

O defeito básico consiste numa diminuição do número de receptores de acetilcolina (AChR) funcionantes na membrana muscular pós-sináptica, devido a agressão auto-imune. Estas alterações comprometem a eficiência da transmissão neuromuscular.^{1,2}

Não é uma doença rara, tendo uma prevalência de 1 caso por 7500 habitantes. Pode manifestar-se em qualquer idade, mas é mais frequente na 2.^a e 3.^a década, na mulher, e na 5.^a e 6.^a década no homem. No seu conjunto, ocorre mais frequentemente no sexo feminino, numa razão de aproximadamente 3:2.

As manifestações clínicas características são fraqueza e fadiga muscular, que aumentam com a actividade repetitiva e melhoram com o repouso. Na maioria dos doentes (50 a 60%) os primeiros sintomas são a ptose palpebral e/ou diplopia. A MG permanece localizada a estes músculos em cerca de 15% dos doentes, mas em 85% dos casos torna-se generalizada afectando principalmente os músculos dos membros, habitualmente numa distribuição proximal. Se o compromisso da respiração ou da deglutição for tão severo que o doente necessite de assistência ventilatória ou alimentar, diz-se que o doente está em "crise miasténica". Assim, a gravidade da MG é habitualmente graduada funcional e regionalmente, de acordo com a classificação modificada de Osseman: grau I (focal: restrita aos músculos oculares); grau II (generalizada: IIa - leve e IIb - moderada); III (generalizada, severa); IV (crise).^{1,3}

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

¹ Interno do Internato Complementar de Oncologia Médica

² Assistente Hospitalar de Neurofisiologia

³ Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

⁴ Assistente Hospitalar de Medicina Interna

⁵ Assistente Hospitalar de Medicina Interna

⁶ Chefe de Serviço de Medicina Interna

⁷ Professor da Faculdade de Medicina e Director do Serviço de Medicina II

O prognóstico destes doentes melhorou significativamente com o advento das novas terapêuticas. Antes dos anos sessenta, a mortalidade dos doentes com MG generalizada era de 30%. Cerca de 30% mostravam agravamento ou estabilizavam, e só 30% melhoravam. Actualmente, com o tratamento óptimo, a mortalidade é praticamente nula e a maioria dos doentes consegue recuperar e ter uma vida perfeitamente normal. As terapêuticas actualmente utilizadas incluem agentes anticolinesterásicos que melhoram a transmissão neuromuscular, timectomia cirúrgica, imunossupressão - por vezes para toda a vida - e tratamentos de curto prazo como a plasmáfereze e imunoglobulinas intravenosas.^{1,4,5,6}

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 43 anos, raça caucasiana, casada, padeira.

Saudável até Janeiro, altura em que teve uma infecção respiratória alta ligeira, mas seguida da manutenção e instalação progressiva de fadiga para pequenos esforços, fraqueza muscular e cansaço fácil que se intensificava para o final do dia. Apresentava igualmente mialgias generalizadas sobretudo nos membros, disfagia alta para sólidos que se acentuava para o final das refeições. Ocasionalmente, referia também desconforto pré-cordial com sensação de falta de ar, palidez e cianose dos dedos das mãos precipitada pelo frio. Negava queixas oculares ou outros sintomas.

Estas queixas mantiveram-se, embora com flutuações, durante todo o primeiro trimestre de 1999, período em que teve de recorrer numa ocasião ao hospital por crise de dispneia onde, segundo informação da doente, terá feito oxigenoterapia e outros tratamentos que não sabe precisar. Consultou também um cardiologista e realizou electrocardiograma, ecocardiograma, prova de esforço e Holter que não mostraram alterações. Pela persistência do quadro clínico, sem diagnóstico, acabou por ser enviada a uma consulta de Medicina Interna, tendo ficado internada no nosso serviço para estudo.

Dos antecedentes pessoais temos a salientar uma paralisia facial aos 30 anos, litíase renal e hipertensão desde há 7 anos. Está medicada com captopril 25 mg e furosemido 40 mg, com valores tensionais controlados. Não fazia outras medicações. Teve 4 filhos saudáveis e um aborto espontâneo precoce, na primeira gravidez, aos 19 anos de idade. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos.

Os antecedentes familiares são irrelevantes.

Do exame objectivo, realça-se ser uma doente obesa e com alguma inexpressibilidade da mímica facial. A observação cardio-pulmonar era perfeitamente normal. Não se palpam adenomegalias. A palpação dos músculos dos membros era discretamente dolorosa e a doente apresentava também discretos edemas moles dos membros inferiores. O tipo de queixas, nomeadamente a fraqueza e fadiga muscular, levaram à realização de um exame neurológico cuidado: sem parésia ocular, nistagmo ou diplopia; pupilas isocóricas e reactivas; sem ptose palpebral após o esforço; ausência de sinais neurológicos focais; sem lateralização motora; sem alterações da sensibilidade ou da coordenação; reflexos conservados; o tempo de abdução dos membros superiores estava diminuído (2^o para normal de 5^o) e o teste da força muscular após o esforço revelou fraqueza muscular proximal.

Dos exames complementares o hemograma, ionograma sérico, função hepática e renal, proteinograma e imunoelectroforese séricos foram normais. As serologias para VDRL, *Clamydia*, *Coxiella* e *Leptospira* foram negativas. A TSH foi normal. A tele-radiografia do tórax revelou uma imagem de contorno ovalado e limites bem definidos na porção superior direita do mediastino com índice cardio-torácico normal e sem outras alterações pleuroparenquimatosas Fig. 1. A manometria esofágica foi normal. As provas ventilatórias mostraram um traçado com perfil de normal evolução mas com baixo débito de capacidade vital, sugerindo ligeira restrição. Foram pedidos os anticorpos anti-nucleares que revelaram padrão mosqueado e mitoses positivas granulares ++++; as especificidades foram todas negativas. O electromiograma Fig. 2 foi positivo para doença de junção

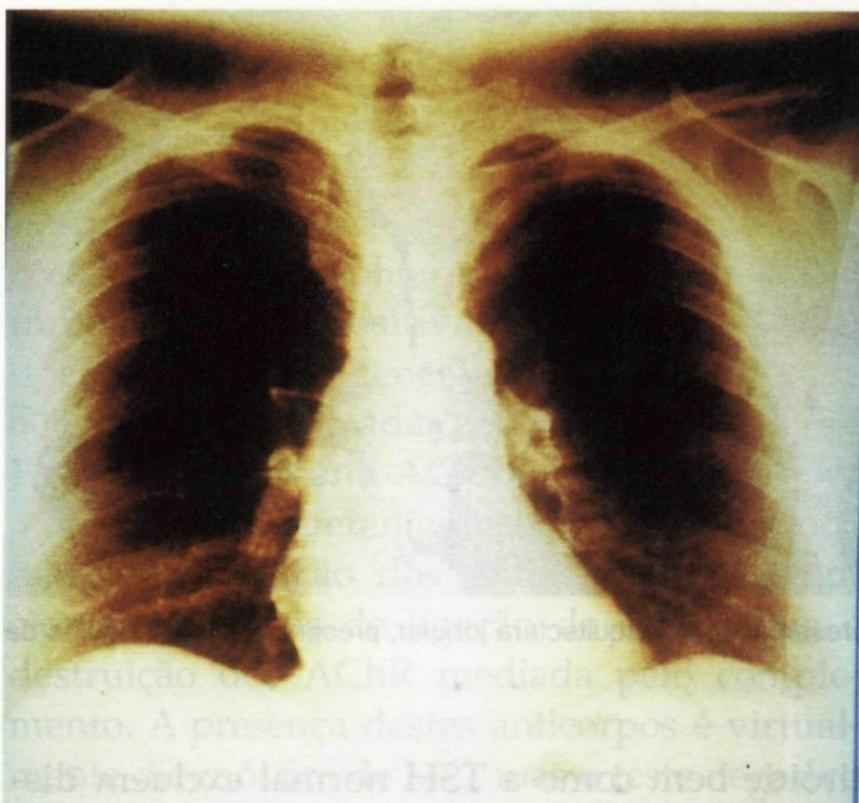


Fig. 1 - RX tórax: observa-se imagem de contorno ovalado e limites bem definidos na porção superior direita do mediastino; índice cardio-torácico normal e sem outras alterações pleuroparenquimatosas.

neuromuscular pós-sináptica e o teste Tensilon com edrofônio foi positivo. A TAC do mediastino revelou alargamento do espaço retroesternal entre os dois folhetos mediastínicos anteriores da pleura, por uma massa que sofre efeitos de realce após injeção de contraste, compatível

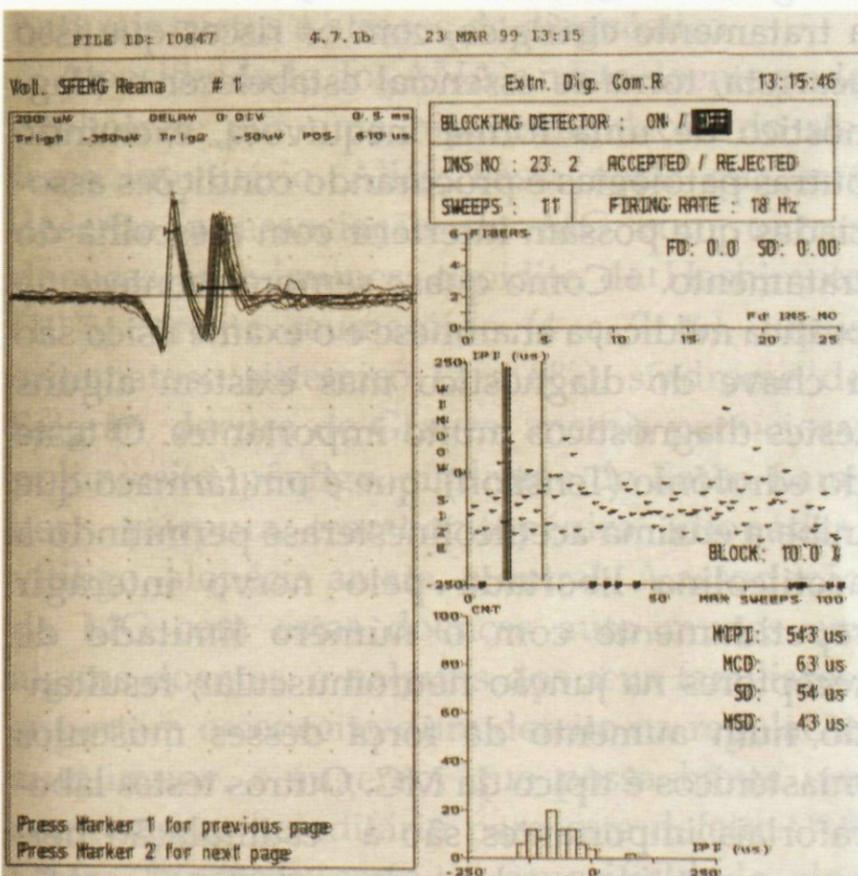


Fig. 2 - Electromiograma: o estudo neurofisiológico de fibra única revelou a existência de um número anormal de pares de fibras musculares (>10%) com valores de "jitter" individual aumentado, fortemente sugestivo de patologia da junção neuromuscular pós-sináptica tipo miastenia gravis.

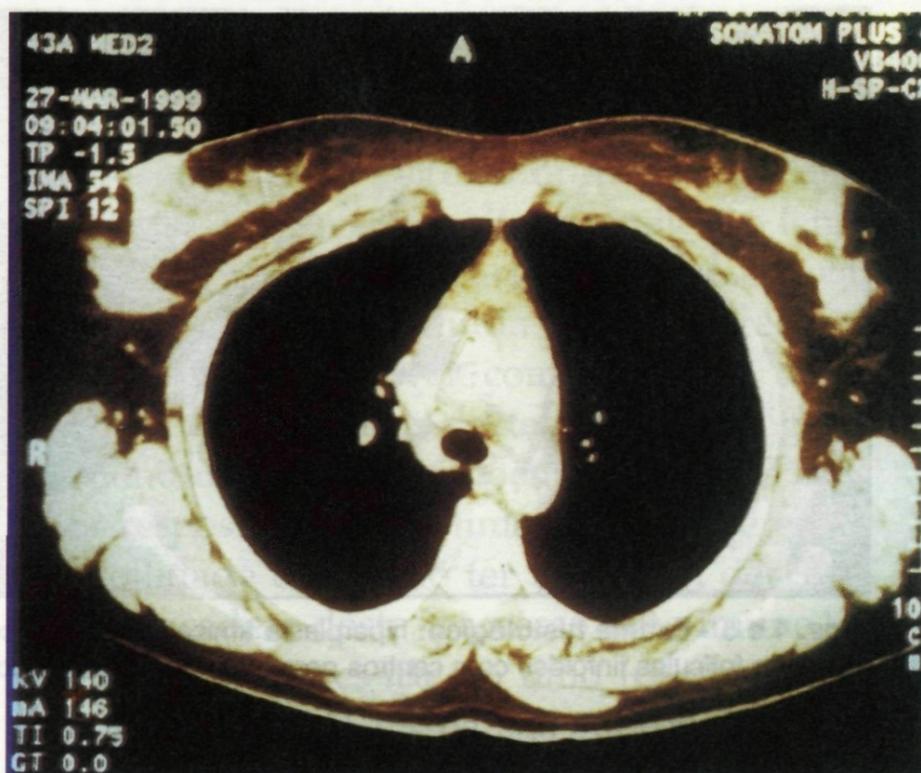


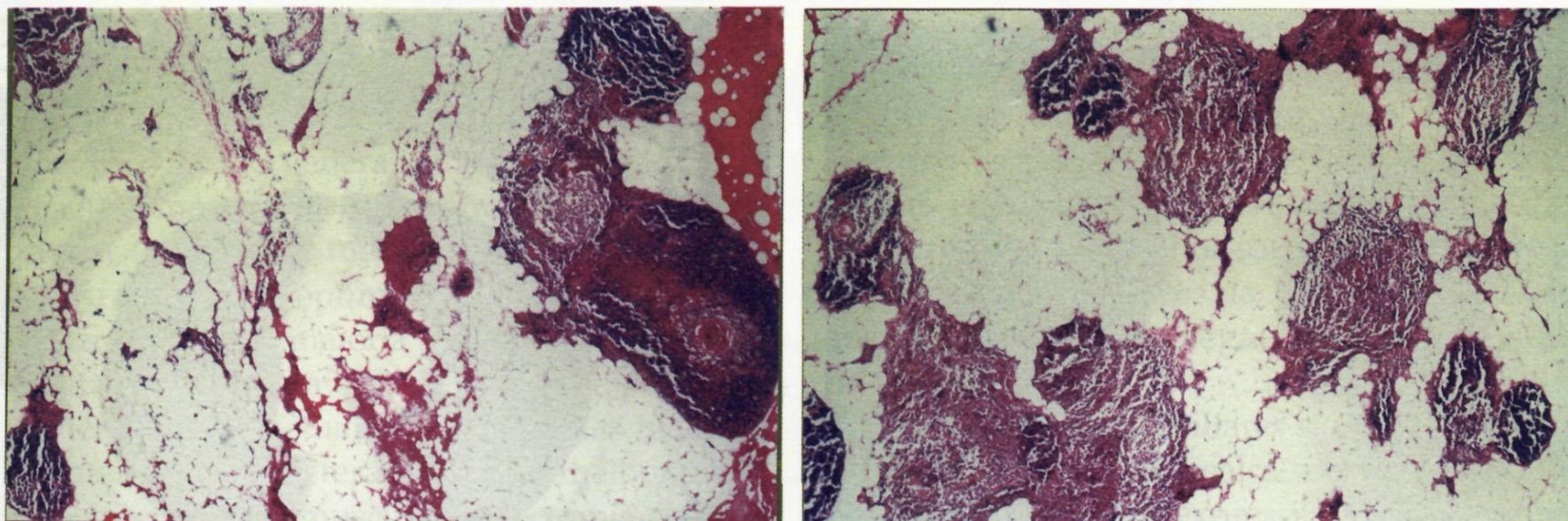
Fig. 3 - TAC do mediastino: alargamento do espaço retroesternal entre os dois folhetos mediastínicos anteriores da pleura, por uma massa que sofre efeitos de realce após injeção de contraste, compatível com hiperplasia da glândula tímica, identificando-se na sua espessura pequenos vasos.

com hiperplasia da glândula tímica, identificando-se na sua espessura pequenos vasos Fig. 3. A determinação dos anticorpos anti-receptores de acetilcolina foi negativa, embora só tivéssemos tido estes resultados mais de 3 meses após a colheita do sangue para análise.

A doente foi então transferida para o serviço de Neurologia e posteriormente para o serviço de Cirurgia Torácica onde foi submetida, no dia 22 de Abril, a timectomia alargada. O relatório cirúrgico descrevia hipertrofia tímica com preservação dos planos anatómicos do mediastino anterior em relação com a glândula tímica. O exame histológico diagnosticou hiperplasia tímica verdadeira com preservação da arquitectura lobular, presença de corpúsculos de Hassal e folículos linfóides com centros germinativos em actividade Fig. 4 e 5.

Após a cirurgia foi novamente transferida para o serviço de Neurologia, tendo iniciado tratamento com piridostigmina 60 mg 3id e foi submetida ainda a duas sessões de plasmafereze.

Teve uma melhoria considerável da sua sintomatologia, tendo tido alta a 5 de Maio, passando a ser seguida na consulta externa do nosso hospital.



Figs. 4 e 5 - Exame histológico: hiperplasia tímica verdadeira com preservação da arquitetura lobular, presença de corpúsculos de Hassal e folículos linfóides com centros germinativos em actividade.

DISCUSSÃO

A abordagem diagnóstica desta doente não foi fácil, mediando alguns meses desde a instalação do quadro clínico até ao diagnóstico. Refira-se que os sintomas parecem ter sido precipitados por um quadro infeccioso, o que aliás é comum a qualquer doença de base imunitária. Depois, a escassa especificidade das queixas apresentadas tornaram ainda mais difícil o diagnóstico que inicialmente parecia sugerir uma doença do tecido conjuntivo do tipo da esclerodermia ou polimiosite. Note-se que a doente apresentava, além da fraqueza e fadiga muscular, queixas de disfagia e fenómeno de Raynaud.

O diagnóstico diferencial da MG faz-se também com muitas outras situações que cursam com fraqueza muscular, incluindo medicamentos que possam induzir quadros miasténicos (ex.: penicilamina, procainamida, derivados do quinino, aminoglicosídeos, etc.), síndrome de Eaton-Lambert, neurastenia, hipertiroidismo, botulismo, lesões intracranianas e oftalmoplegia externa progressiva.^{1,3,7,8} No caso da nossa doente, a possibilidade de iatrogenia não é plausível porque a doente não estava a receber qualquer medicação que pudesse interferir com a transmissão neuromuscular. Também se pode excluir a hipótese de síndrome miasténico congénito dada a idade em que se manifestou o quadro clínico, já que estas situações se manifestam logo na infância. A palpação normal da

tiróide bem como a TSH normal excluem disfunção tiroideia e a ausência de sintomas oculares permite excluir oftalmoplegia externa progressiva. A síndrome de Eaton-Lambert, habitualmente associada a neoplasia do pulmão, acompanha-se de diminuição ou ausência de reflexos miotáticos, disautonomia e aumento da força muscular após estimulação nervosa repetitiva, que não se enquadram nas queixas da nossa doente.

Porque o diagnóstico da MG geralmente obriga o doente a uma medicação crónica e/ou a tratamento cirúrgico, com os riscos que isso acarreta, torna-se essencial estabelecer o diagnóstico de uma forma inequívoca, excluindo outras patologias e procurando condições associadas que possam interferir com a escolha do tratamento.^{1,3} Como quase sempre acontece na prática médica, a anamnese e o exame físico são a chave do diagnóstico mas existem alguns testes diagnósticos muito importantes. O teste do edrofónio (Tensilon), que é um fármaco que inibe a enzima acetilcolinesterase permitindo à acetilcolina libertada pelo nervo interagir repetidamente com o número limitado de receptores na junção neuromuscular, resultando num aumento da força desses músculos miasténicos é típico da MG. Outros testes laboratoriais importantes são a estimulação nervosa repetitiva e sobretudo a electromiografia de fibra única. Este último é altamente sensível, sendo positivo em 88 a 92% dos doentes mas é pouco específico já que é positivo em outras

doenças nervosas, musculares ou da junção neuromuscular, além de ter o inconveniente de requerer equipamento sofisticado e a colaboração do doente.^{1,9}

A determinação no soro do anticorpo anti-receptor de acetilcolina por técnicas de radioimunoensaio é positiva em 80 a 90% dos doentes com MG generalizada e em cerca de 50% das MG confinadas aos músculos oculares. Estes anticorpos anti-AChR parecem actuar por 3 mecanismos diferentes: aceleração da endocitose e degradação dos AChR, bloqueio funcional dos locais de ligação da acetilcolina e destruição dos AChR mediada pelo complemento. A presença destes anticorpos é virtualmente diagnóstica de MG, mas o teste negativo não permite excluir esta patologia. Actualmente pensa-se que esta negatividade apenas se deve a uma limitação do método pois pode demonstrar-se a presença do anticorpo por métodos especiais, incluindo transferência passiva para ratinhos e estudos com culturas de células musculares esqueléticas de mamíferos.^{1,10,11,12} Outra limitação deste método reside na sua escassa disponibilidade por não se realizar em Portugal, sendo necessário enviar soro para laboratórios diferenciados no estrangeiro, com os naturais custos e atrasos de diagnóstico.

A positividade dos ANA's nesta doente pode explicar-se por uma hiperestimulação do sistema imunitário. Aliás, basta notar que está descrita a associação da MG com outras doenças auto-imunes: tiroidite de Hashimoto (10%), artrite reumatóide (4 a 7 %), lúpus eritematoso sistémico (2 a 8%), síndrome de Sjögren, doença de Graves, anemia perniciosa, polimiosite, pênfigo, síndrome de Eaton-Lambert, púrpura trombocitopénica idiopática, vitiligo, alopecia areata, e outras. A associação da MG com estas doenças auto-imunes em alguns doentes, e nalguns dos seus familiares, suportam o conceito dum defeito na regulação auto-imune, e sugerem que possa haver um componente hereditário para este defeito.^{1,10,13} Outra hipótese seria a especificidade dos ANA's ser a dos anti-AChR.

Por outro lado, também é possível que os anticorpos exerçam os seus efeitos patológicos

ligando-se a moléculas e receptores da superfície celular com epítomos que mimetizam os dos antigénios nucleares.¹⁴ Há um caso publicado de MG que acabou por evoluir para esclerodermia.¹⁵ Este mecanismo poderia explicar o fenómeno de Raynaud que esta doente apresentava.

Um dos aspectos ainda não esclarecidos sobre a MG tem a ver com a origem desta resposta auto-imune. As alterações patológicas na glândula tímica dos doentes com MG e as boas respostas após a timectomia sugerem a possibilidade de o timo ter um papel decisivo no desencadear deste processo auto-imune.^{1,16} Células musculares-like no timo (células mióides), que ligam AChR na sua superfície, parecem levar à produção intra-tímica de autoanticorpos anti-AChR e iniciar a resposta auto-imune.^{10,12,13}

Cerca de 75% dos doentes miasténicos têm alterações do timo. Destes, 85% têm hiperplasia dos centros germinativos - note-se que o critério mais fiável de hiperplasia tímica é a existência de folículos linfóides, mesmo que a glândula tenha um tamanho normal - e 15% têm timoma. Os resultados mostram que a timectomia resulta em melhoria clínica em mais de 85% dos doentes dos quais 35% têm remissão sem terapêutica adjuvante. No entanto, a melhoria é notória apenas passados alguns meses ou anos da cirurgia.^{4,5} Em relação ao tipo de timectomia, é actualmente consensual que dada a possibilidade real de existirem focos ectópicos de timo na gordura envolvente preconiza-se a timectomia alargada, isto é, remoção em bloco do timo e da gordura adjacente com resultados francamente melhores.^{16,17}

Como conclusão, chamamos a atenção para a importância de se pensar nesta doença neuromuscular auto-imune, que nem é assim tão rara. Importa notar que a MG se manifesta essencialmente por fadiga e cansaço muscular, sintomas pouco específicos que podem associar-se a diversas patologias. Sendo certo que o habitual é que estes doentes apresentem atingimento dos músculos da face - com diplopia e/ou ptose palpebral -, quando assim não sucede (5 a 10% dos casos), há o perigo destes doentes andarem de médico para médico, por

vezes rotulados de doentes psiquiátricos, por não se detectar substracto orgânico para as suas queixas. Por outro lado, com o advento da terapêutica moderna, os doentes têm um prognóstico cada vez melhor podendo dizer-se que a miastenia já não é assim tão "gravis".

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração dos Serviços de Imagiologia (Dir.: Dr. Mascarenhas Gaivão) na pessoa do Dr. Américo Ponçes, do Serviço de Cirurgia Torácica (Dir.: Prof. Manuel Antunes) na pessoa do Dr. João Bernardo e Dr. David Prieto e do Serviço de Anatomia Patológica (Dir.: Dra. M.^a Irene Martins) na pessoa da Dra. Lina Carvalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Drachman DB. Myasthenia gravis; medical progress. N Engl J Med 1994; 330: 1797-1810.
2. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976; 26: 1054-1059.
3. Sanders DB: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Philadelphia, Saunders, 1994.
4. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effects of therapeutic measures. Ann NY Acad Sci 1981; 377: 652-669.
5. Buckingham JM, Howard Fm, Bernatz PE, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: computer assisted matched study. Ann Surg 1976; 184: 453-458.
6. Gadjos P. Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. Clin Exp Immunol 1994; 197:49.
7. Penn AS, Low BW, Jaffe IA, et al. Drug-induced autoimmune myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1998; 841: 433-449.
8. Penn AS, Richman DP, Ruff RL, et al. Myasthenia gravis and related disorders: experimental and clinical aspects. Ann NY Acad Sci 1993; 681: 1-622.
9. Oh SJ, Doo EK, Kuruoglu R, et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. Muscle & Nerve 1992; 15: 720-724.
10. Marx A, Wilisch A, Schultz a et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch. 1997; 430(5): 355-364.
11. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D, et al. Seronegative myasthenia gravis: a humorally mediated variant of myasthenia. Neurology 1987; 37 (Suppl 1): 214.
12. Kao I, Drachman DB. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors. Ann NY Acad Sci 1981; 377: 652-669.
13. Arostegui J. Myasthenia gravis and scleroderma. J Rheumatol 1995; 22 (4): 792-793.
14. Clements PJ, Furst DE, Systemic Sclerosis
15. Bhalla R, Swedler WI, Lazarevic MB, et al. Myasthenia gravis and scleroderma. J Rheumatol. 20(8):1409-1410,1993 Aug.
16. Alfred Jaretzki III, Penn AS, Younger DS et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:747-757.
17. Alfred Jaretzki III and Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:711-716.

Alergias a Fármacos - um Problema Crescente

A "alergia" a AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteróides) ocorrerá em pelo menos 3.000 portugueses, já que entre 0,3% e 9% da população ocidental tem reacções deste tipo quando toma AINEs. No entanto, alguns fármacos poderão ser mais seguros por serem mais selectivos na forma como actuam. A equipa da Unidade de Imunoalergologia* do Hospital de S. João no Porto apresentou, no passado dia 27 em Lisboa, num simpósio inserido nas Jornadas Internacionais de Reumatologia, resultados de estudos preliminares que sustentam essa hipótese, cada vez mais defendida pela comunidade científica internacional.

Os trabalhos apresentados permitiram constatar a boa tolerância do meloxicam e do nimesulide em doentes alérgicos que necessitem de tratamento com estes medicamentos. Utilizado nestas situações, o nimesulide demonstrou provocar reacções alérgicas em alguns casos. Já o meloxicam parece demonstrar ser tão bem tolerado como o nimesulide nos doentes com "alergia" a AINEs, demonstrando resultados animadores mesmo nos casos em que ocorreu reacção com o nimesulide.

Enquanto grupo, os AINEs são os medicamentos mais utilizados no mundo em resposta a numerosas situações, desde a diminuição de dores e de febre, ao controlo de várias doenças inflamatórias (como as doenças reumáticas) e até mesmo à prevenção de doenças cardiovasculares. No entanto, como todos os medicamentos, os AINEs têm efeitos indesejáveis, que podem afectar o estômago e menos vezes os rins. Um outro tipo de efeitos indesejáveis destes fármacos, que não é previsível nem pelo doente nem pelo médico até acontecer pela primeira vez, é conhecido por reacções alérgicas.

Estas reacções podem surgir em qualquer idade e não dependem do maior ou menor consumo do medicamento pelo doente. Os sintomas ocorrem minutos ou mesmo horas após a toma do medicamento atingindo especialmente a pele e as vias aéreas. A pele torna-se vermelha, inflamada e com comichão, podendo surgir lesões de urticária (elevadas com bordos vermelhos e muita comichão) e inchaços de porções da pele, dos lábios e da garganta. Os olhos também podem ficar vermelhos, inchados, a chorar e com comichão. Nas vias aéreas os AINEs podem provocar crises de asma ou tosse, espirros, perda do olfacto, nariz tapado e com pingos. Nos casos mais graves pode ocorrer baixa da tensão arterial e mesmo choque. Algumas destas reacções, se não reconhecidas e tratadas a tempo põem a vida em risco.

Além do tratamento de urgência, os doentes que sofreram uma reacção alérgica/de intolerância a AINEs, deveriam evitar voltar a tomar medicamentos deste grupo. Contudo, quando isto implica não serem correctamente tratados das doenças de que sofrem (como nos casos de doenças reumáticas ou do coração), os médicos especialistas de Imunoalergologia podem, após provas realizadas no hospital, informar o doente de um AINE que seja seguro para o seu caso específico.

A Unidade de Imunoalergologia do Hospital de S. João no Porto tem-se dedicado à investigação deste problema e devido ao aumento dos pedidos de consulta organizou, desde Janeiro de 1998, uma **consulta de alergia a fármacos**. Com um número crescente de novos doentes por ano (162 em 1999), a consulta tem como objectivo principal encontrar formas dos doentes poderem ser tratados correctamente quando têm alergias a medicamentos. O maior número de casos tem sido exactamente a "alergia" a AINEs, o que resultará provavelmente do elevado consumo destes medicamentos em Portugal e do facto de muitos doentes que os tomam padecerem de doenças crónicas.

Nesta consulta, além do diagnóstico preciso, elabora-se um plano terapêutico individualizado que inclui ou a selecção mediante provas de provocação de um AINE a que o doente não reaja, ou a dessensibilização do doente aos AINEs, passando a poder tomar qualquer AINE desde que mantenha o esquema de dessensibilização. Sempre fundamental é a educação/informação do doente quanto aos medicamentos (quer necessitem de prescrição médica quer sejam de venda livre) que incluem na sua composição as substâncias a que é alérgico.

* Dr.^a Mariana Vaz, directora da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de S. João no Porto, e os seus colaboradores
Dr.^a Josefina Rodrigues e Dr. João Fonseca

Instrumentos de “Metrologia” nas Espondilartropatias Seronegativas

Herberto de Jesus*

Introdução

As espondilartropatias seronegativas agrupam um conjunto heterogêneo de patologias com características comuns: 1) artrite periférica; 2) ocorrência frequente de sacroilíte; 3) envolvimento axial; 4) ausência de factor reumatóide; 5) ausência de nódulos reumatóides; 6) uvéite anterior recorrente; 7) manifestações mucocutâneas; 8) “agregação familiar”. As entidades clínicas que constituem este grupo são: a espondilartrite anquilosante, a artrite psoriática, a artrite reactiva, a artrite associada à doença inflamatória crónica intestinal e a espondilartropatia indiferenciada.¹ Por ser um grupo de patologias “complexo” do ponto de vista clínico como de classificação, houve a necessidade de criar critérios de diagnóstico. Em 1984, van der Linden reformulou os critérios de New York, os quais necessitam da presença de sacroilíte para ter valor diagnóstico^{1,2}-Quadro 1. B. Amor em 1990 descreveu critérios que permitem detectar “casos em fases iniciais” e que podem ser aplicados em estudos de “rastreamento” de espondilartropatias em doentes com uvéite anterior ou doença inflamatória crónica intestinal³-Quadro 2. Posteriormente Dougados et al. descreveram em 1991 os critérios do European Study of

Quadro N.º 1 Critérios de New York modificados

Clinical Criteria
Low back pain > or = 3 months improved by exercise and not relieved by rest
Limitation of lumbar spine in the frontal and saggital planes
Reduced, corrected chest expansion

Radiological Criteria
Bilateral sacroiliitis, grade 2-4
Unilateral sacroiliitis, grade 3-4
Diagnóstico: um critério radiológico + um critério clínico

Adaptado de van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984, 27; n.º 4:361-368.

Quadro N.º 2 Critérios de Bernard Amor

A. Signes cliniques ou historie clinique
douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale (1)
oligoartrite asymétrique (2)
douleurs fessières sans précision (1); douleurs fessières à bascule (2)
doigt ou orteil en saucisse (2)
talgie ou toute autre enthésiopathie (2)
iritis (1)
urétrite non gonococcique ou cervicite < 1 mois (1)
diarrhée < 1 mois (1)
présence ou antécédent de psoriasis et/ou balanite et/ou entérocologie chronique (2)

B. Signes radiologiques—sacroilite stade > ou = 2 bil. ou > ou 0 3 unil.(3)

C. Terrain génétique (2)

D. Sensibilité au traitement (2)
Le malade sera déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6.

Adaptado de Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic.* 1990, 57: 85-89.

* Assistente Hospitalar de Reumatologia do Centro Hospitalar do Funchal

Quadro N° 3
Critérios do "European Spondylarthropathy Study Group"

Inflammatory Spinal Pain OR Synovitis
(asymmetric or predominantly in the lower limbs)

AND

one or more of the following:

Positive family history
Psoriasis
Inflammatory bowel disease
Urethritis, cervicitis, or acute diarrhea within one month before arthritis
Buttock pain alternating between right and left gluteal areas
Enthesopathy
Sacroillitis
Diagnóstico: um critério radiológico + um critério clínico
sensibilidade: 87%; especificidade: 87%

Adaptado de Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group: Preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991, 34; n.º 10: 1218-1227.

Quadro N° 4
Índice Fonctionnel de Dougados

POUVEZ-VOUS:

1. Mettre vos chaussures
2. Enfiler un pantalon
3. Enfiler un pullover
4. Monter dans une baignoire
5. Rester debout 10 minutes
6. Monter un étage
7. Courir
8. Vous asseoir
9. Vous lever d'une chaise
10. Monter dans une voiture
11. Vous baisser pour ramasser un objet
12. Vous accroupir
13. Vous coucher
14. Vous tourner dans votre lit
15. Vous lever du lit
16. Dormir sur le dos
17. Dormir sur le ventre
18. Effectuer votre métier ou votre travail de maison
19. Tousser ou éternuer
20. respirer à fond

réponses:

sans difficulté- 0 point; avec quelque difficulté- 0,5 point; avec difficulté- 1 point; avec beaucoup de difficulté- 1,5 point; impossible- 2 points;

Score: 0 a 40

Adaptado de Dougados M., Guegen A., Nakache J. P. et al. Evaluation of a functional index and articular index in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1988, 15: 302-307.

Spondylarthropathies Group (ESSG)-Quadro 3, os quais permitem a detecção de casos clínicos com envolvimento periférico ou axial, portanto "casos já estabelecidos".⁴ Ambos os critérios apresentavam sensibilidade e especificidade comparáveis.⁵ Perante a complexidade deste grupo heterogêneo foram necessárias recomendações acerca de quais os critérios a utilizar em estudos de investigação clínica afim de uniformizar e por isso clarificar estas patologias. Assumindo que os critérios de diagnóstico descritos eram suficientes para criar um grupo homogêneo de patologias, passou-se para uma segunda fase: a criação de instrumentos de avaliação que permitissem compreender melhor as diferentes "nuances" deste grupo polimorfo de doentes.^{6,7}

Os instrumentos foram desenvolvidos nos anos seguintes por dois grupos de investigadores: A. Calin (Bath, Inglaterra) e Dougados (Paris, França), tendo como referência a espondilartrite anquilosante (diagnóstico de acordo com os critérios de New York modificados). Estes instrumentos foram criados de forma a avaliar diferentes aspectos das espondilartropatias: 1) a função; 2) a entesopatia; 3) a metrologia; 4) a actividade da doença; 5) a avaliação radiológica; 6) a apreciação global ("global assessment"). Descreverei os diferentes instrumentos utilizados, assim como as propostas emanadas pelo ASAS (ASessments in Ankylosing Spondylitis Working Group), formado em 1995.^{6,7}

2. Instrumentos de avaliação

2.1 Função

Dougados et al. em 1987 descreveram um método de avaliação funcional e articular (Quadro 5 e 6), sob a forma de auto-questionário (duração de 4 minutos). O índice funcional é composto por 20 perguntas acerca das actividades de vida diária: calçar sapatos, meias; permanecer em ortoestatismo durante 10 minutos; subir um lance de escadas; tossir; respirar fundo; dormir; correr; entrar num

automóvel; sentar-se; trabalhar (Quadro 4). A cada uma destas perguntas pode ser dada uma de três respostas: Sem dificuldade (0 pontos),

Quadro N.º 5

Indice articulaire de la Spondylarthritis ankylosante

Douleur à la pression (P)

Douleur à la mobilisation (M)

échelle:

0 = absence de douleur ; 1 = douleur; 2 = douleur+grimace;

3 = douleur+grimace+mouvement de retrait.

Les sites articulaires

paroi thoracique antérieure (P); paroi thoracique latérale (P);

flexion de la hanche droite (M); flexion de la hanche gauche (M);

fesse droite (P); fesse gauche (P); rotation droite du rachis cervical (M);

rotation gauche du rachis cervical (M); rotation droite de la charnière dorso-lombaire (M);

rotation gauche de la charnière dorso-lombaire (M);

Adaptado de Dougados M., Guegen A., Nakache J. P. et al. Evaluation of a functional index and articular index in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1988, 15: 302-307.

Quadro N.º 6

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Please draw a mark on each line below to indicate your level of ability with each of the following activities, during the last week

N.B. An aid is a piece of equipment which helps you to perform an action or movement

- 1) Putting on your socks or tights without help or aids
easy _____ impossible
- 2) Bending forward from the waist to pick up a pen from the floor without an aid
easy _____ impossible
- 3) Reaching up to a high shelf without help or aids
easy _____ impossible
- 4) Getting up out of an armless dining room chair without using your hands or any other help
easy _____ impossible
- 5) Getting up off the floor without help from lying in your back
easy _____ impossible
- 6) Standing unsupported for 10 minutes without discomfort
easy _____ impossible
- 7) Climbing 12-15 steps without using a handrail or walking aid. One foot on each step
easy _____ impossible
- 8) Looking over your shoulder without turning your body
easy _____ impossible
- 9) Doing physically demanding activities (e.g physiotherapy exercises, gardening or sports)
easy _____ impossible
- 10) Doing a full days activities whether it be at home or at work
easy _____ impossible

Adaptado de Andrei Calin, Sarah Garrett, Helen Whitelock et al. A new Approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J. Rheumatol* 1994; 21(12): 2281-5.

com dificuldade (1 ponto), impossível de executar (2 pontos). O somatório permite avaliar qual o estado funcional do doente. A modificação do "score" correlaciona-se com o estado funcional do doente.⁸ O índice articular avalia, através da pressão digital ou do movimento, a dor aquando da rotação da coluna cervical, dorso-lombar, flexão das coxas, flexão e abdução das coxas, articulação condro-esternal, esterno-clavicular, parede anterior do tórax, pressão lateral do tórax, calcanhar, nádegas (Quadro 5).

A pontuação obtida resulta do somatório destes diferentes segmentos : ausência de dor - 0 pontos; dor- 1 ponto; dor e esgar - 2 pontos; dor e retirada do segmento avaliado -3 pontos. Ambos os índices, embora demasiado "minuciosos" e por vezes difíceis de responder, correlacionam-se, segundo os autores, com a capacidade funcional.⁸ Calin et al. em 1994 descreveram um método de fácil execução-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)-Quadro 6, o qual é composto por auto-questionário com 8 perguntas referentes à função e 2 relativas às actividades da vida diária. Cada resposta é efectuada numa escala analógica visual com 10 cm (pontuável de 0 a 10). Num extremo dessa escala está a palavra "fácil" e no outro extremo a palavra "impossível". Segundo os autores apresenta uma sensibilidade superior quando comparado com o índice funcional de Dougados.⁹

Daltroy et al. associaram ao HAQ cinco perguntas de forma a adaptar essa escala à avaliação da função nas espondilartropatias. O HAQ-S é um auto-questionário de execução simples, que em relação ao HAQ apresenta mais 2 grupos de questões que focam: 1) a quantificação da rigidez numa escala analógica visual da dor de 10 cm e 2) a capacidade do doente carregar pesos, sentar-se, trabalhar numa secretária, conduzir um automóvel, olhar para o espelho retrovisor ou efectuar marcha-atrás. Esta escala permite uma definição mais adequada da capacidade do doente, apresentando a rotação da coluna cervical como uma medida de prognóstico relevante.¹⁰

2.2 Entesopatia

Foram descritos 3 índices de avaliação da entesopatia: Stoke enthesitis index ¹¹-Quadro 7; Índice de enthesiopathies de Mander ¹²-Quadro 8; e a

Quadro N.º 7

Stoke enthesitis index

Plantar fascia, Achilles tendon insertion, adductor origin, iliac crest, ischial tuberosity, sternoclavicular joint, greater trochanter, sternocostal joints and the vertebral processes at four levels
Palpated with enough force to make the thumb blanche
Score: 0 (no pain) to 3 (withdrawal)

Adaptado de Dawes PT, Sheeran TP, Beswick EJ et al. Enthesopathy index in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 717.

Quadro N.º 8

Indice d'entesiopathies de Mander

Score (0 a 90) ;

Douleur à la pression (P)

échelle: 0= absence de douleur ; 1= douleur minime ; 2= douleur modérée;

3= douleur+ retrait.

Les 30 sites articulaires évalués (patient debout "D" ou couché "C") sont:

1. tubérosités occipitales droite et gauche (D)
2. l'articulation manubriosternale (C)
3. l'articulation chondrosternale droite (C)
4. l'articulation chondrosternale gauche (C)
5. la tubérosité humérale droite (C)
6. la tubérosité humérale gauche (C)
7. l'épicondyle droit (C)
8. l'épicondyle gauche (C)
9. l'épitrôclée droite (C)
10. l'épitrôclée gauche (C)
11. la crête iliaque droite (C)
12. la crête iliaque gauche (C)
13. la tubérosité iliaque droite (C)
14. la tubérosité iliaque gauche (C)
15. le grand trochanter droit (C)
16. le grand trochanter gauche (C)
17. le condyle fémoral interne droit (C)
18. le condyle fémoral interne gauche (C)
19. le condyle fémoral externe droit (C)
20. le condyle fémoral externe gauche (C)
21. l'insertion calcanéenne du tendon d'achille droit (C)
22. l'insertion calcanéenne du tendon d'achille gauche (C)
23. la partie inférieure du calcanéum droit (C)
24. la partie inférieure du calcanéum gauche (C)
25. la tubérosité ischiatique droite (C)
26. la tubérosité ischiatique gauche (D)
27. les articulations sacroiliaques droite et gauche (D)
28. les épineuses du rachis cervical (D)
29. les épineuses du rachis dorsal (D)
30. les épineuses du rachis lombaire (D)

Adaptado de Mander M., Simpson J.M., McLellan A. et al. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1987, 46:197-202.

Quadro N.º 9

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Index (BASDAI)

Please place a mark on each line below to indicate your answer to each question, relating to the past week

1) How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?

none _____ very severe

2) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

none _____ very severe

3) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

none _____ very severe

4) How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to touch or pressure?

none _____ very severe

5) How would you describe the overall level of morning stiffness you have had from the time you wake up?

none _____ very severe

6) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 _____ 1/2 _____ 1 _____ 1 1/2 _____ 2 or more h

Adaptado de Sarah Garrett, Tim R. Jenkinson, L. Gail Kennedy et al. A new Approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J. Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-91.

questão número 4 do BASDAI ¹³-Quadro 9. Aos dois primeiros índices é atribuída a pontuação de 0 (sem dor) a 3 (dor e retirada). O número de entesis avaliadas nesses 2 índices é elevado e por isso não exequível na prática clínica.^{11,12} A utilização da questão número 4 do BASDAI como medida de avaliação das entesopatias torna-se uma atitude demasiado simplista.¹³

2.3 Metrologia

Perante a medição mais ou menos "aleatória" efectuada diariamente no sentido de saber da evolução da doença (distância occipital-parede, C7-parede, dedos-solo, L3-parede, schober, perímetro torácico), tornou-se necessário encontrar um grupo de medidas simples, reprodutíveis e relevantes que pudessem ser efectuadas em estudos multicêntricos e que revelassem a severidade estrutural da doença. Assim a medição da mobilidade (metrologia) da coluna vertebral inspirou Jenkinson et al. em 1994 a descrever uma escala - Bath AS Metrology Index, composta por 5 medidas: 1) distância

Quadro N° 10
Bath Ankylosing Spondylitis Methrology
Index (BASMI)

Disease Status (Axial)			
Score	0	1	2
Tragus to wall	<15cm	15-30cm	>30cm
Lumbar flexion	>4cm	2-4cm	<2cm
Cervical rotation	>70	20-70	<20
Lumbar side flexion	>10cm	5-10cm	<5cm
Intermalleolar distance	>100cm	70-100cm	<70cm

0 = mild disease; 1 = moderate disease; 2 = severe disease

Adaptado de Tim R. Jenkinson, Patricia A. Mallorie, Helen C. Whitelock et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The bath AS metrology index. J Rheumatol 1994; 21: 1694-8.

tragus-parede; 2) flexão lombar- aplicando a modificação do schober efectuada por Macrae and Wright; 3) rotação cervical; 4) flexão lateral da coluna lombar; 5) distância intermaleolar. Executado em apenas 7 minutos, sendo atribuído um score de 0 a 2 (total de 10 pontos) de acordo com as medições obtidas - Quadro 10. Este índice correlaciona-se com a idade e duração da doença.¹⁴

2.4 Actividade da doença

A actividade da doença (quer na sua vertente de actividade, progressão ou prognóstico) é avaliada pelo Bath AS Disease Activity index (BASDAI), descrito em 1994¹³-Quadro 9. Esta escala é um auto-questionário, exequível em 1 minuto semelhante ao BASFI - escala analógica visual de 10 cm (pontuação de 0 a 10) , com 6 perguntas que abordam a severidade da fadiga, a dor periférica ou axial, a dor localizada e a rigidez matinal (qualitativa e quantitativa).⁹

2.5 Avaliação radiológica

A avaliação radiológica (axial e periférica) torna-se essencial pois o diagnóstico das espondilartropatias continua a basear-se em características radiológicas.^{1,2,4} Foram desenvolvidos índices de avaliação radiológica: Stoke

Quadro N° 11
The Bath Ankylosing Spondylitis Radiologic
Index (BASRI)

BASRI-s	
Score:	O= normal; 1= imagem duvidosa; 2= "squarring" vertebral com erosões ou esclerose ± sindesmofitos em < ou igual a 2 vértebras; 3= sindesmofitos em > ou igual a 3 vértebras ± fusão de 2 vértebras; 4= anquilose envolvendo > ou igual a 3 vértebras.
BASRI-h	
Score:	O= normal; 1= diminuição focal do espaço articular; 2= diminuição da interlinha circunferencial >2mm; 3= diminuição da interlinha circunferencial < ou igual a 2mm ou aposição óssea < 1cm; 4 = deformidade óssea ou aposição > ou igual a 1cm.

Adaptado de Andrei Calin, Kirsten Mackay, Helena Santos et al. A new dimension to outcome: application of the bath ankylosing spondylitis radiology index. J Rheumatol 1999;26:988-92.

Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASS);¹⁵ Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)¹⁶-Quadro 11.

O SASS descrito em 1995 consiste na observação (através de radiologia convencional lateral da coluna lombar e bacia AP) dos 4 vértices das vértebras (desde o bordo inferior de D12 ao bordo superior de S1), sendo atribuído o "score" de 1 se houver erosão, esclerose ou a presença da forma quadrangular; 2 se houver sindesmofito; 3 se houver a formação de ponte óssea (total do score: 72 pontos). A aplicação

Quadro N° 12
Score de Larsen modificado (Rau and Herborn)

Grau 0-normal
Grau I- tumefacção partes moles e/ou desmineralização epifisária e/ou diminuição mínima da interlinha.
Grau II- erosões provocando destruição da superfície articular de menos de 25%.
Grau III- erosões provocando destruição da superfície articular entre 26% a 50%.
Grau IV- erosões provocando destruição da superfície articular de 51% a 75%.
Grau V- erosões provocando destruição da superfície articular de mais de 75%.

Adaptado de Rau R., Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995 Oct; 22(10): 1976-82.

deste índice revelou a existência de dois padrões: 1) um grupo que apresentava erosão, esclerose ou a presença da forma quadrangular das vértebras manteve-se sem alterações significativas do "score" ao longo do tempo de observação (9 anos); 2) outro grupo com "score" elevado que apresentava ponte óssea no início da avaliação revelou um aumento dramático do "score" nesse mesmo período de estudo.¹⁵ Podemos aplicar estes índices no ráquis cervical, efectuando a análise desde o bordo inferior de C2 até o bordo superior de D1. Na análise da coxo-femoral aplica-se a modificação do score de Larsen efectuada por Rau et Herborn¹⁷-Quadro 12.

Calin apresenta o BASRI, como um método de fácil execução e com sensibilidade à mudança num período de 2 anos (42% dos doentes apresentaram alteração do BASRI-s). Os "scores" aumentam com a duração da doença. Pode-se dividir em BASRI-s, (spine), BASRI-h (hip) e BASRI-total (spine + hip). As incidências utilizadas são: bacia AP, coluna lombar (AP e perfil) e coluna cervical (perfil). O método de avaliação da coluna lombar é semelhante ao SASS, no entanto na coluna cervical a observação é efectuada desde C1 a C7.¹⁶ A pontuação destes dois sistemas BASRI-s e BASRI-h é apresentada no Quadro 11.

A aplicação deste método revelou a Espondilartrose Anquilosante como uma doença lentamente progressiva, embora com grande variação interindividual; o envolvimento da anca evidencia um mau prognóstico e finalmente revela que provavelmente, dever-se-á efectuar controlo radiológico convencional por períodos não inferiores a 2 anos.¹⁶

2.6 Apreciação Global ("global assessment")

Perante a multiplicidade de "instrumentos" ao nosso dispor, os quais medem diferentes aspectos das espondilartropatias, tornou-se necessário simplificar e perguntar ao doente tão simplesmente "como ele se sente", tentando desta maneira saber do seu bem-estar. The

Quadro N° 13

Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G)

1) Please place a vertical mark on the scale below to indicate the effect your disease has had on your well-being over the last week

none _____ very severe

2) Place a vertical mark on the scale below to indicate the effect your disease has had on your well-being over the last six months

none _____ very severe

Adaptado de S. D. Jones, A. Steiner, S. L. Garrett et al. The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *British Journal of Rheumatology* 1996; 35: 66-71.

BATH AS Patient Global Score (BAS-G), consiste em apenas duas perguntas e correlaciona-se com o BASDAI e BASFI¹⁸-Quadro 13. Na avaliação destes doentes foi possível detectar dois sintomas que definem o seu bem-estar: a fadiga e a dor na coluna vertebral. Torna-se anedótico o facto de que após o desenvolvimento de múltiplas escalas mais ou menos complexas, conclui-se que o BAS-G com apenas duas perguntas descreve o bem-estar do doente.¹⁸

2.7 Percentis

A aplicação de percentis nos índices desenvolvidos pelo grupo de Calin (BASDI, BASFI, e BASMI) permitiu uma melhor percepção da actividade da doença e da sua modificação ao longo do tempo.¹⁹

3. Análise dos diferentes instrumentos

Perante todos estes índices tornou-se necessário seleccioná-los e agrupá-los afim de saber quais os que mais se adequavam à investigação clínica multicêntrica, ao registo clínico diário e à fisioterapia. Foi assim criado um grupo de especialistas nas Espondilartropatias seronegativas - ASsessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group, o qual propôs-se delinear quais os índices que deveriam ser utilizados pela comunidade científica nos diferentes estudos clínicos. Assim definiu-se 4 "core-sets":

1) DC-ART-"disease controlling antirheumatic therapy"-terapêutica que promove modificação da história natural da doença, tanto a nível de melhoria da função como também prevenção ou diminuição da progressão da doença.

Os instrumentos necessários deverão ter em conta a avaliação da função, da dor, da mobilidade da coluna vertebral, a apreciação global do doente, as articulações periféricas/entesopatias e a radiologia convencional da coluna vertebral.

2) SMARD/physical therapy

SMARD-"sympton modifying antirheumatic drugs" - promove a melhoria da sintomatologia.

Os instrumentos necessários deverão ter em conta a avaliação da função, da dor, da mobilidade e rigidez da coluna vertebral e a apreciação global do doente.

3) Clinical record keeping- uniformizar os dados clínicos obtidos de forma a promover a investigação.

Inclui todas as medidas do SMARD/physical therapy mais a avaliação das articulações periféricas/entesopatias e os reagentes de fase aguda.^{6,7}

4) Physical therapy

Perante a definição destes "core-sets" tornou-se necessário dotá-los dos instrumentos mais adequados. Em 1998 foi recomendado pelo ASAS group reunido na OMERACT Conference, que a cada um dos itens dos "core-sets" correspondia ou não um instrumento de avaliação a implementar em todos os estudos multicêntricos. Assim a função pode ser avaliada pelo BASFI ou Índice funcional de Dougados; a dor pela escala analógica visual em relação à dor nocturna e à dor (na coluna na última semana); a mobilidade da coluna pode ser avaliada através do perímetro torácico, Schober modificado por Mcrae e Wright e pela distância occipital-parede; a apreciação global pela escala analógica visual (última semana); a rigidez pela duração da mesma na última semana; as articulações periféricas pelo número de articulações edemaciadas; os reagentes de fase aguda através do doseamento da velocidade de sedi-

mentação; a avaliação radiológica efectuada pela observação da radiologia convencional da coluna lombar AP e perfil, perfil da coluna cervical e bacia AP. A dois itens - fadiga e entesopatias- não foi atribuído um instrumento que se mostrasse adequado. A avaliação radiológica pelo SASS ou pelo BASRI não se mostrou adequada.⁷

Posteriormente Calin identificou em 4 domínios as medidas mais adequadas a cada um deles:

Percepção subjectiva do doente-BASFI; sintomatologia inflamatória - a dor nocturna; metrologia - o Schober; dados laboratoriais - doseamento de plaquetas.

Aquando de estudos clínicos de curta duração placebo versus AINS recomendou como variáveis mais discriminativas a dor na coluna vertebral e a apreciação global do doente. Perante esta conclusão este autor afirma que os dados fornecidos pelo doente são mais úteis que a metrologia (medição) e que os testes laboratoriais.²⁰

CONCLUSÃO

Numa fase inicial tentou-se definir as espondilartropatias seronegativas em termos de critérios de diagnóstico,¹⁻⁵ os quais foram validados em vários países.²¹⁻²² Tendo sempre como base a espondilartrite anquilosante desenvolveram-se posteriormente instrumentos de avaliação que abarcavam vários aspectos dessa patologia: a função, a entesopatia, a metrologia, a actividade da doença, a apreciação global, e a avaliação radiológica. Concluiu-se que à medida que eram desenvolvidos vários índices a tendência era para a sua simplificação e agrupamento. Assim forma-se o grupo ASAS que reúne especialistas desta área de forma a uniformizar todos estes instrumentos e permitir à comunidade científica a execução de estudos multicêntricos. São definidos "core-sets" (OMERACT) e a cada um deles atribuídos determinados instrumentos.^{6,7} No entanto continua a faltar instrumentos que permitam diagnosticar e avaliar estas doenças na

sua fase mais precoce. Por serem por vezes demasiado complexos tornar-se-ia necessário desenvolver outras medidas que tornassem mais fácil a sua utilização. Provavelmente este primeiro ou último passo já foi dado pois Calin afirma que "os dados fornecidos pelo doente são mais úteis que a metrologia (medição) e que os testes laboratoriais" na avaliação do estado destes doentes.²⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Philip Helliwell, V. Wright. Seronegative spondylarthritides. *Baillière's Clinical Rheumatology*-Vol. 1, n.º3, December 1987: 491-523.
2. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984, 27; n.º 4:361-368.
3. Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic.* 1990, 57: 85-89.
4. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group: Preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991, 34; n.º 10:1218-1227.
5. B. Amor, M. Dougados, V. Lustrat et al. Évaluation des critères des spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). *Ann. Med. Interne* 1991, 142; n.º 2:85-89.
6. Désirée van der Heijde, Nicholas Bellamy, Andrei Calin et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:2225-2229.
7. Désirée van der Heijde, Sjef van der Linden, Maxime Dougados et al. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 1999;26:1003-1005.
8. Dougados M., Guegen A., Nakache J. P. et al. Evaluation of a functional index and articular index in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1988, 15: 302-307.
9. Andrei Calin, Sarah Garrett, Helen Whitelock et al. A new Approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J. Rheumatol* 1994;21(12):2281-2285.
10. Lawren H. Daltroy, Martin G. Larson, W. Neal Roberts et al. A modification of the health assessment questionnaire for the spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17:946-950.
11. Dawes PT, Sheeran TP, Beswick EJ et al. Enthesopathy index in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 717.
12. Mander M., Simpson J.M., McLellan A. et al. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1987, 46:197-202.
13. Sarah Garrett, Tim R. Jenkinson, L. Gail Kennedy et al. A new Approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J. Rheumatol* 1994;21(12):2286-2291.
14. Tim R. Jenkinson, Patricia A. Mallorie, Helen C. Whitelock et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
15. H. L. Aaverns, J. Oxtoby, H. G. Taylor et al. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the stoke ankylosing spondylitis spine score (SASS). *British Journal of Rheumatology* 1996;35:373-376.
16. Andrei Calin, Kirsten Mackay, Helena Santos et al. A new dimension to outcome: application of the bath ankylosing spondylitis radiology index. *J Rheumatol* 1999;26:988-992.
17. Rau R., Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995 Oct; 22(10): 1976-1982.
18. S. D. Jones, A. Steiner, S. L. Garrett et al. The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *British Journal of Rheumatology* 1996; 35: 66-71.
19. Andrew L. Taylor, C. Balakrishnan, Andrei Calin. Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis & rheumatism* vol. 41, n.º6, june 1998: 1119-1125.
20. Andrei Calin, Jean-Pierre Nakache, Alice Gueguen et al. Outcome variables in Ankylosing spondylitis: evaluation of their relevance and discriminant capacity. *J Rheumatol* 1999;26:975-979.
21. Eduardo Collantes-Estevez, Agustin Cisnal Del Mazo, Elisa Muñoz-Gomariz. Assessment of 2 systems of spondylarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by spanish multicenter study. *J Rheumatol* 1995;22:246-251.
22. G. Boyer, D. Templin, W. Goring. Utilisation des criteres d'Amor et des criteres du groupe europeen d'étude des spondylarthropathies aux états unis. *Revue du rhumatisme.* October 1994; 61, n.º9: 653-654.



**Organização Mundial de Saúde
Define Nova Classe de AINEs**

Coxibes



Airtal

ACECLOFENAC

30

COMPRIMIDOS



É diferente porque...

- 1. Inibe selectivamente as prostaglandinas**
- 2. Protege a cartilagem articular e estimula os mecanismos de condro-regeneração**
- 3. Melhora os parâmetros clínicos de forma rápida e progressiva**
- 4. É melhor em tolerância**
- 5. Indicado em processos inflamatórios e dolorosos agudos e crónicos**

*1 comp.
cada 12 horas*

COMPOSIÇÃO por comprimido Aceclofenac (D.C.I.) 100 mg. Excipiente, 96. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** O AIRTAL contém um novo composto AINE de síntese, caracterizado por uma elevada actividade anti-inflamatória, um importante efeito analgésico e anti-pirético. A sua administração preventiva em certos modelos de estudo, foi capaz de diminuir o edema e a infiltração celular que caracterizam a fase precoce da inflamação. Em certos modelos em que se administrou o AIRTAL subsequente à inflamação, verificou-se igualmente, uma acentuada capacidade inibitória sobre a resposta inflamatória, salientando-se uma acção anti-artrítica relevante e acompanhada por uma evolução positiva da sintomatologia extra-articular. Finalmente, e independentemente de processos agudos, a administração prolongada de AIRTAL demonstrou uma excelente capacidade anti-inflamatória sem que fossem afectados os parâmetros indicativos de mobilização dos corticosteróides endógenos. Em relação ao efeito analgésico, o AIRTAL está no grupo dos AINE's em que aquele efeito é habitualmente descrito como potente. Este efeito dose-dependente, traduz-se por um aumento do limiar da tolerância à dor, é compatível com um analgésico de tipo periférico e eficaz contra estímulos algícos de diversa natureza (químicos, mecânicos). O mecanismo de acção de AIRTAL está relacionado com a síntese de prostaglandinas e a tolerância gastrointestinal é superior à dos fármacos de referência, assinalando-se a sua menor gastrolesividade. No conjunto, acções e tolerância, pode afirmar-se que o Aceclofenac tem um índice terapêutico superior a outros agentes deste grupo. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações Terapêuticas:** Formas inflamatórias degenerativas de reumatismo articular (espondilite anquilosante, periartrite, escápulo-umeral, osteoartrite, artrite reumatóide). Tratamento analgésico sintomático, em reumatismo extra-articular (lombalgias, ciática, bursites e mialgias, etc.). Tratamentos de estados dolorosos de origem de origem traumática, ORL, ortopédica, cirúrgica, odontológica, ginecológica, etc. **Contra-Indicações:** Os dados disponíveis até ao momento não sugerem nenhuma contra indicação específica para o Aceclofenac. No entanto, a úlcera péptica constitui um caso a ter em atenção. Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a esta substância ou ao Diclofenac. **Efeitos indesejáveis:** Os efeitos adversos observados foram normalmente de carácter leve e transitório, e não obrigaram à suspensão do tratamento. Foram referidos epigastralgia, vômitos, náuseas, pirose, sensação de plenitude gástrica, "rash"-purido e, em menor grau, cefaleias, sonolência, edema, broncoespasmo, aumento de diurese nocturna, proteinúria discreta e alterações dos enzimas hepáticos. **Precauções:** Os doentes com problemas gastrintestinais e com historial de úlcera péptica devem ser mantidos sob estreita vigilância médica. Há que ter precaução especial em doentes idosos ou que estejam submetidos a tratamento com diuréticos e/ou se encontrem em período de convalescença de intervenções cirúrgicas, bem como os casos de insuficiência hepatocelular, cardíaca e renal graves. **Gravidez e Aleitamento:** Recomenda-se não utilizar o produto em caso de gravidez ou aleitamento. **Interações medicamentosas:** Em alguns casos, foi atribuída uma alteração da função renal em doentes que recebiam concomitantemente Aceclofenac e Triamterene. **Posologia:** Como regra geral, a posologia média diária corresponde a um comprimido administrado duas vezes por dia. Em casos mais ligeiros ou em tratamento prolongado, é, geralmente, suficiente um comprimido administrado uma única vez por dia. **Sobredosagem e tratamento:** Não se conhece o quadro específico de sobredosagem com Aceclofenac. Em caso de ingestão accidental massiva, proceder-se-á ao tratamento sintomático da situação clínica. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS Incompatibilidade:** Nos estudos realizados até ao momento, não foram detectadas incompatibilidades. O AIRTAL apresenta uma estabilidade de quatro anos com condições normais de acondicionamento e armazenagem, ou seja temperatura e humidade ambiente. O AIRTAL, na forma farmacêutica de comprimidos, está acondicionado em blister de alumínio/alumínio e embalado em cartonagem. **Prescrição Médica Obrigatória. APRESENTAÇÃO E PREÇOS:** 10 comprimidos a 100 mg: P.V.P. 809\$00; R. GERAL 70%, EST. 566\$00, UT. 243\$00; R. ESPECIAL 85%, EST. 688\$00, UT. 121\$00; 30 comprimidos a 100 mg: P.V.P. 2.249\$00; R. GERAL 70%, EST. 1.574\$00, UT. 675\$00; R. ESPECIAL 85%, EST. 1.912\$00, UT. 337\$00.



Probios

Almirall Prodesfarma

Um Ano de Progresso em Fibromialgia

Fernando Saraiva

RESUMO

Efectuou-se uma revisão da literatura mais recente respeitante ao tema fibromialgia. Dado que os dados coligidos dizem respeito, por vezes, a vários "campos" em simultâneo e também por facilidade de exposição, o autor dividiu a revisão efectuada em oito capítulos distintos: "Epidemiologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico", "Fibromialgia Juvenil", "Alterações Genéticas e Imunológicas", "Alterações Musculares e Metabólicas", "Alterações Endócrinas e do Sistema Nervoso", "Alterações Psicopatológicas", "Repercussão Funcional/Social e Qualidade de Vida" e "Tratamento".

1 - Epidemiologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Num estudo efectuado em 3 diferentes comunidades paquistanesas,¹ envolvendo 1997 adultos, a fibromialgia (FM), era praticamente inexistente numa população urbana emigrante (0.1%), comparativamente com 2 outras comunidades, uma urbana pobre (3.2%) e outra rural (2.6%). Noutro estudo,² 17% dos veteranos da guerra do golfo tinham FM, tendo sido sugerido que o stress poderia, pelo menos em parte, explicar esta alta frequência. É possível que diferenças étnicas, o stress e o desenho dos diferentes estudos, expliquem algumas disparidades nos números encontrados.

Mais um estudo veio chamar a atenção para a associação abuso sexual/violência e FM, em mulheres³ - 57% das doentes relataram um passado de violência física ou sexual. Este subgrupo consumia mais analgésicos e recorria mais aos serviços de saúde por doenças concomitantes.

Smythe⁴, concebeu um estudo tendo em vista reduzir a variação inter-observador na pressão

usada na pesquisa de "tender-points" (TP). Concluiu que um treino cuidadoso da técnica é fundamental antes da realização de qualquer estudo que envolva a pesquisa de TP.

Wolf demonstrou que a positividade dos pontos controlo na FM era comum, mas representava mais um baixo limiar à dor do que uma tendência geral a uma maior severidade dos sintomas.⁵

Noutro estudo, efectuado em 2 populações judaicas,⁶ verificou-se que a cultura e o grau educacional, ao contrário da etnia, eram importantes na percepção dolorosa e na resposta à dor.

Um estudo comparou, através de um questionário e do exame objectivo, um grupo de 23 mulheres com FM e um grupo de 23 mulheres com dor miofascial no decurso da mastigação.⁷ Verificou-se uma semelhança de sintomas (dor local, ruídos articulares, cefaleias) e de sinais (dor à palpação dos músculos mastigatórios), nos 2 grupos.

Outro estudo procurou relacionar a ocorrência de hipermobilidade articular com a FM.⁸ Concluiu, admitindo um eventual papel da primeira na patogénese da dor da segunda, possivelmente através duma disfunção neuro-endócrina que conduziria a dor e a hipersensibilidade generalizadas, consequência dum

fenómeno de plasticidade do sistema nervoso central.

Um grupo efectuou um estudo retrospectivo,⁹ com a finalidade de investigar se haveria diferenças na frequência e no tipo de cirurgias abdominais em mulheres com FM (n=80) e em mulheres com artrite reumatóide (n=47), antes do diagnóstico formal da doença reumática. Não se detectaram diferenças no número total de cirurgias abdominais entre os 2 grupos. Todavia, no grupo artrite reumatóide havia mais colecistectomias (possivelmente devido ao grupo etário ser superior), enquanto no grupo FM havia mais histerectomias e apendicectomias, tendo estas diferenças significado estatístico. Estes resultados re-acendem a polémica em torno da questão de deverem ou não as dores viscerais, além das dores musculoesqueléticas, ser tidas em conta no preenchimento do critério "dores generalizadas".

Tendo por finalidade investigar o significado e a evolução da dor auto-relatada e da FM numa população feminina, foram observadas 214 mulheres com dor auto-relatada, em 1990 e novamente em 1995.¹⁰ Em 1990 aquela população estava dividida da seguinte forma: 46 mulheres (21%), com dor recorrente não crónica; 69 mulheres (32%), com dor crónica regional; 42 mulheres (20%), com dor multifocal crónica; 57 mulheres (27%), com dor crónica generalizada. Este último sub-grupo compreendia 39 mulheres (18%), com FM. Em 1995, a mesma população já se distribuía de outro modo: 48 mulheres (23%), tinham dor recorrente não crónica; 46 mulheres (21%), tinham dor regional crónica; 39 mulheres (18%), tinham dor multifocal crónica; 81 (38%), tinham dor crónica generalizada. Este último sub-grupo já incluía 71 mulheres (33%), com FM. Onze das 39 mulheres que inicialmente tinham FM, deixaram de ter critérios para esta entidade. Por outro lado, o risco de desenvolver dor crónica generalizada era estatisticamente mais elevado nas mulheres que inicialmente tinham dor crónica multifocal, comparativamente com as mulheres com dores menos extensas. Referiam os autores que metade das mulheres com dor não crónica, ou com dor regional crónica, não deterioraram a sua condição. Todavia, dado que a maior parte dos casos de FM começavam com dor localizada, a dor auto-relatada de

qualquer intensidade conferia um risco acrescido para o desenvolvimento da doença.

Wolfe,¹¹ efectuou um estudo que visou determinar se a sintomatologia dos doentes com FM era idêntica à apresentada pelos doentes com o síndrome associado aos implantes de silicone e se esta última entidade representava de facto uma nova doença, ou se era "apenas" FM. Foi enviado um questionário a 901 doentes, pelo correio. Verificou-se que a sintomatologia era idêntica nas duas patologias e que, no grupo FM, 37.2% dos doentes tinham a totalidade das 5 alterações seguintes - artralguas, mialgias, complexo "sicca", "rash" atípico e sintomas próprios de neuropatia periférica; 55.2% do grupo FM tinham 4 daqueles 5 itens. Concluiu o autor, que os dados referidos não apontavam no sentido da individualização do síndrome associado aos implantes de silicone como uma nova doença.

Efectuou-se outro estudo com o objectivo de avaliar a prevalência da FM, por um lado, e do limiar da dor por outro, em pacientes com doença de Crohn e em doentes com colite ulcerosa.¹² Pesquisou-se a presença de FM e avaliou-se o limiar de hipersensibilidade (palpação manual e dolorímetro), em 72 doentes com colite ulcerosa, 41 doentes com doença de Crohn e em 120 controlos saudáveis. Detectou-se a presença de FM em 49% dos doentes com doença de Crohn, em 19% dos doentes com colite ulcerosa e em 0% dos controlos. Os pacientes com doença de Crohn apresentavam manifestações de FM mais intensas e mais frequentemente do que os doentes com colite ulcerosa, nomeadamente apresentavam maior número de TP e limiares de hipersensibilidade mais baixos. Concluíram os autores que a FM era comum na doença inflamatória do intestino, particularmente na doença de Crohn.

Noutro estudo,¹³ procurou determinar-se se a implantação mamária de silicone se associava ao desenvolvimento de FM ou de artrite reumatóide. Utilizando um banco de dados, identificou-se a implantação mamária de silicone em 464 doentes com artrite reumatóide, em 508 doentes com FM, em 261 doentes com artrose e em 503 controlos da comunidade, seleccionados ao acaso. Não se detectou qualquer associação entre a implantação mamária de silicone e o desenvolvimento subsequente de artrite reumatóide ou FM. Todavia, um terço dos implantes

mamários de silicone foram efectuados em mulheres com o diagnóstico prévio de FM. Especulavam os autores que um conjunto de características psicossociais poderiam ser comuns às doentes com FM e às mulheres que se submetiam a implantação mamária de silicone.

Noutro estudo,¹⁴ 17 doentes com FM e 17 controlos saudáveis foram submetidos a um questionário acerca das características do sono, a um estudo poligráfico do sono e a testes de função respiratória. Verificou-se que os doentes com FM tinham um sono significativamente menos eficiente que os controlos, tinham uma proporção mais elevada do estágio I do sono, menos sono de ondas lentas, duas vezes mais despertares/hora de sono, uma ocorrência mais elevada de respiração periódica, um maior número de dessaturações/hora de sono e um factor de transferência pulmonar para o CO mais baixo. A ocorrência de respiração periódica, correlacionou-se com a redução do factor de transferência pulmonar para o CO, o qual, segundo os autores, poderia desempenhar um papel relevante na ocorrência do sono não reparador nestes doentes.

Efectuou-se outro estudo que tinha por objectivo determinar se os doentes com FM diferiam dos doentes com artrite reumatóide ou artrose, no número de doenças concomitantes e na forma como as mesmas eram vivenciadas.¹⁵ Assim, 1298 doentes com FM e 2396 doentes com artrite reumatóide ou artrose, preencheram questionários respeitantes à presença ou ausência de 23 doenças concomitantes. Ajustando a análise para o sexo e para a idade, verificou-se que os doentes com FM relatavam mais doenças concomitantes (4.5 vs 3.1), do que os doentes com artrite reumatóide ou artrose. Dezassete das 23 doenças concomitantes eram mais frequentes na FM. Em 20 das 23 doenças concomitantes, a importância atribuída pelos doentes com FM à co-morbilidade, excedia a atribuída pelos doentes com artrite reumatóide ou artrose. Todavia, após ajuste para a ansiedade, a diferença de importância registada perdeu-se para 6 doenças concomitantes.

Um estudo procurou determinar a frequência da FM e do complexo "sicca" em doentes com o síndrome do cólon irritable.¹⁶ Quarenta e seis doentes com síndrome do cólon irritable e 46 controlos saudáveis foram avaliados por um

reumatologista, no sentido de se identificar a presença de FM e foram submetidos a exame oftalmológico (teste de Schirmer e coloração pelo Rosa de Bengala). Verificou-se que 13 doentes com síndrome do cólon irritable (28%), tinham FM, comparativamente com 5 controlos (11%) e que 15 doentes com síndrome do cólon irritable (33%), tinham querato-conjuntivite sicca, comparativamente com 3 controlos (6%). Concluíram os autores que, possivelmente, a prevalência da FM no síndrome do cólon irritable seria de aproximadamente metade da prevalência do síndrome do cólon irritable na FM e que a querato-conjuntivite sicca poderia ser um novo item a acrescentar na lista das manifestações extra-intestinais do síndrome do cólon irritable.

2 - Fibromialgia Juvenil

Alguns estudos debruçaram-se sobre a FM nos jovens. Num deles verificou-se que embora o prognóstico da FM se revelasse bastante favorável em crianças e adolescentes após 2-3 anos de acompanhamento, as perturbações do sono eram relativamente comuns. De salientar que o número de TP se revelou significativamente inferior ao habitualmente verificado nos adultos, levantando-se a questão da aplicabilidade dos critérios de classificação da FM do American College of Rheumatology, no grupo juvenil.

Os resultados doutro estudo,¹⁸ sugeriram que o ambiente familiar e a história de dor nos pais, poderiam influenciar a forma como as crianças vivenciavam a FM.

Vinte e duas crianças com FM, identificadas num estudo populacional de 1756 pré-adolescentes, foram acompanhadas de forma prospectiva e ocultada durante 1 ano.¹⁹ Na avaliação basal testou-se a presença de hiper mobilidade articular (método de Beighton), a capacidade aeróbica (20 m de corrida), o psiquismo ("Children's Depression Inventory") e o sono (questionário), utilizando-se ainda o "Child Behavior Checklist" e o "Teacher's Report Form". No acompanhamento repetiram-se as avaliações com o "Children's Depression Inventory" e o questionário do sono. Na avaliação inicial a prevalência da FM foi de 1.3%. No acompa-

nhamento, 16/22 (73%) das crianças estavam disponíveis para avaliação: apenas 4 (25%), tinham FM persistente e só uma tinha hiper-mobilidade articular. No entanto, as crianças com FM tinham incapacidade subjectiva persistente e baixo limiar para a dor. Os sintomas depressivos diminuíram no acompanhamento, mas persistiam. Concluíram os autores que os resultados deste estudo, à semelhança de outros, corroboravam o bom prognóstico da FM juvenil. Todavia este facto poderia apenas dever-se a uma maior flutuação dos sintomas dolorosos na criança, alertavam.

Doze crianças com FM e queixas de perturbações crónicas do equilíbrio, foram sujeitas a avaliação clínica e laboratorial da função vestibular.²⁰ Quer os testes clínicos, quer os testes que utilizaram electronistagmografia ou aceleração harmónica sinusoidal de cadeira rotativa, foram normais. Os resultados deste estudo sugeriram que, quer o tronco cerebral quer o ouvido interno, não contribuíam para as perturbações do equilíbrio nestes jovens. Especulavam os autores que, possivelmente, alterações proprioceptivas poderiam estar na origem da sensação de desequilíbrio.

3 - Alterações Genéticas e Imunológicas

Um estudo,²¹ procurou determinar a frequência de anti-corpos anti-polímero em doentes com FM e verificar se estes anti-corpos se correlacionavam com a gravidade da doença. Assim, analisaram-se os soros de 47 doentes com FM, de 16 doentes com artrose, de 13 doentes com artrite reumatóide, de 15 doentes com polimiosite/dermatomiosite, de 30 doentes com lúpus eritematoso sistémico e de igual número de doentes com esclerose sistémica progressiva. Verificou-se que a frequência da sero-actividade era maior na FM do que nos restantes grupos, sendo particularmente elevada nos doentes com FM severa. Por outro lado, os scores dolorimétricos estavam significativamente mais alterados nos doentes com FM ligeira e anti-corpos anti-polímero, comparativamente com os doentes sem aqueles anti-corpos. Concluíram os autores que a produção de anti-corpos anti-polímero se associava a um subgrupo de doentes com FM.

Yunus procurou determinar a eventual ligação da FM ao HLA, em famílias com múltiplos casos da doença.²² Assim, investigou 40 famílias caucásicas com o diagnóstico de FM em 2 ou mais parentes em primeiro grau. Foram estudados 85 membros afectados e 21 membros não afectados. A tipagem HLA, da classe I e II, foi efectuada no desconhecimento do diagnóstico. Concluiu-se por uma significativa ligação da FM à região HLA, embora não a um haplotipo específico.

Tendo em vista avaliar o sistema de resposta inflamatória na FM, efectuou-se um estudo,²³ em que se determinou em 21 doentes com FM e em 33 controlos saudáveis, os níveis séricos de interleucina - 6, do receptor solúvel da interleucina - 6, da sgp 130 (proteína de sinalização de várias citocinas neurotróficas), do antagonista do receptor solúvel da interleucina - 1 e dos linfócitos CD8. Verificou-se que a sgp 130 estava significativamente aumentada e os linfócitos CD8 significativamente diminuídos nos doentes com FM, comparativamente com os controlos. Verificou-se ainda que os níveis séricos do receptor solúvel da interleucina - 6 e do antagonista do receptor solúvel da interleucina - 1, estavam significativamente aumentados nos doentes com um score elevado na "Hamilton Depression Rating Scale", comparativamente com os controlos e com os doentes com FM mas com um score baixo na "Hamilton Depression Rating Scale". Estes resultados suportariam a hipótese de que os sintomas depressivos com significado clínico na FM, se associam a alguns sinais de activação do sistema de resposta inflamatória.

Tendo por base a possível disfunção serotoninérgica na FM, um grupo alemão investigou o polimorfismo T102C do gene do receptor da 5-HT_{2A}, em 168 doentes com FM e em 115 controlos saudáveis.²⁴ Os resultados revelaram uma distribuição genotípica significativamente diferente nos doentes com FM, com uma redução do genotipo T/T e uma elevação dos genotipos T/C e C/C. Correlacionando-se os genotipos com as manifestações clínicas, não se detectaram influências no que respeita à idade de início, duração da doença ou manifestações psicopatológicas. Todavia, o score da dor era significativamente mais elevado nos doentes com o genotipo T/T. Concluíram os autores que

o alelo T102 poderia estar envolvido nos processos de nocicepção.

Um grupo americano propôs-se estudar os marcadores linfocitários e a actividade das células "natural killer" na FM²⁵ e avaliar os efeitos de baixas doses de interferon - alfa. Assim, estudaram-se 124 doentes com FM e 18 controlos saudáveis, determinando-se o hemograma, o fenotipo dos leucocitos mononucleares do sangue periférico e a actividade das células NK in vitro. Esta avaliação foi repetida após 6 semanas de terapêutica com interferon - alfa (4 subgrupos: um a fazer placebo e os restantes a fazerem respectivamente 15 UI, 50 UI e 150 UI de interferon - alfa). Antes do tratamento os doentes com FM tinham menos linfócitos no total e mais linfócitos CD25 que os controlos. Após 6 semanas de terapêutica verificou-se uma redução na sub-população HLA-DR+CD4+, nos subgrupos a fazerem 15 e 150 UI de interferon - alfa. Concluíram os autores que estes resultados suportariam a existência dum fenotipo imunologicamente disfuncional de leucócitos mononucleares do sangue periférico na FM, ao contrário do que tem sido observado no síndrome da fadiga crónica.

4 - Alterações Musculares e Metabólicas

Dois estudos fizeram a revisão da literatura no que respeita ao eventual envolvimento muscular na fisiopatologia da FM, concluindo de forma contraditória.^{26,27} Park,²⁸ utilizou a espectroscopia por RMN com P-31, para a quantificação dos níveis de ATP, de fosfocreatina e de fosfato inorgânico, num estudo controlado. Os resultados apontaram para anomalias metabólicas compatíveis com fraqueza e fadiga, na FM.

Reinhard e col.,²⁹ determinaram as concentrações séricas de selénio em 68 doentes com FM (9 homens e 55 mulheres) e em 97 controlos, verificando uma redução estatisticamente significativa do selénio no grupo FM, embora com uma considerável variabilidade de resultados: grupo controlo - 77mg/l (50-118mg/l); grupo FM - 71mg/l (39-154mg/l).

Para determinar se existia uma anomalia do metabolismo do colagénio na FM, efectuou-se um estudo,³⁰ para avaliar as concentrações de

metabolitos do colagénio no sangue e urina de 39 doentes e 55 controlos. Assim, avaliou-se os níveis de piridinolina, desoxipiridinolina e hidroxiprolina, verificando-se que os ratios piridinolina/desoxipiridinolina no sangue e urina e os valores de hidroxiprolina na urina, estavam significativamente diminuídos na FM. Concluíram os autores que níveis reduzidos de "cross-linking" do colagénio, poderão contribuir para a remodelação da matriz extracelular, para a deposição de colagénio à volta das fibras nervosas na FM e para um baixo limiar da dor nesta entidade.

5 - Alterações Endócrinas e do Sistema Nervoso

Sörensen,³¹ investigou a eventual presença de hiperalgesia em músculos em que não havia dor espontânea, em 12 mulheres com FM e em 12 mulheres num grupo controlo, utilizando estimulação eléctrica e infusão de solução salina hipertónica. Verificou que o limiar da dor era significativamente menor nas doentes, indicando um estado de hiper-excitabilidade central, ao nível do sistema nociceptivo das mulheres com FM.

Griep,³² avaliou a função do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, em 40 doentes com FM e em 28 doentes com lombalgia. Os doentes com FM tinham hipocortisolínemia ligeira, aumento da libertação de ACTH em resposta à estimulação com CRH e diminuição da libertação de glucocorticóides. Os doentes com lombalgia evidenciaram um padrão idêntico de perturbação do referido eixo, embora menos pronunciado que nos doentes com FM.

Bagge³³ avaliou a secreção, ao longo de 24 horas, da hormona do crescimento em 10 doentes com FM e em 10 controlos, verificando uma redução significativa da secreção daquela hormona nos doentes, comparativamente com o grupo controlo. Foi sugerido que uma terapêutica com baixas doses de GH deveria ser avaliada no tratamento da FM.

Bennett,³⁴ deu resposta a esta sugestão avaliando a eficácia da GH recombinante humana, em 50 doentes com FM e níveis reduzidos de IGF-1, num estudo controlado, duplamente cego e "randomizado". Verificou

que o grupo das mulheres com FM e níveis reduzidos de IGF-1, melhorou globalmente e no número de TP, após 9 meses de terapêutica. Foi sugerido que um déficit secundário de GH poderia ser responsável por alguns dos sintomas da FM. Todavia, atendendo à razão custo/benefício ser desfavorável, devido ao elevado preço do fármaco, o seu uso será problemático.

Sabendo que a melatonina promove o sono e que 2 dos seus precursores, o triptofano e a serotonina, estão frequentemente diminuídos na FM, efectuaram-se dois estudos para se determinar se a melatonina também estaria diminuída nesta entidade. Os resultados produzidos foram contraditórios.

Crofford,³⁵ determinou os níveis urinários, nocturnos, de melatonina (6-sulfatoximetatonina), em 39 mulheres com FM e em 39 controlos saudáveis. Não detectou diferenças entre os dois grupos nos níveis de melatonina e aqueles não se correlacionaram com a duração da doença, com o status reprodutor, nem com as alterações do sono ou do humor. Wikner,³⁶ determinou a melatonina sérica a cada 2 horas e entre as 18 horas e as 8 horas, bem como a excreção da substância entre as 22 horas e as 7 horas. Verificou que o grupo com FM tinha uma secreção de melatonina mais baixa que os controlos. Todavia, este estudo envolveu apenas 8 doentes e igual número de controlos, pelo que estes resultados terão que ser confirmados num maior número de casos.

Noutro estudo,³⁷ procurou distinguir-se o fenómeno da hiperalgesia (magnitude exagerada da dor em resposta aos estímulos nociceptivos), do fenómeno da hipervigilância (amplificação perceptiva das sensações, em geral), na FM. Para isso testaram-se, através de potenciais evocados sensitivos e auditivos, 10 doentes com FM e igual número de controlos. Verificou-se que no grupo FM havia uma amplitude aumentada nos potenciais evocados sensitivos, após estimulação dolorosa breve, com laser. Todavia, não se registaram diferenças entre os dois grupos no que respeitou aos potenciais evocados auditivos. Estes resultados corroboram o conceito de hiperalgesia, mas poderão pôr em causa o conceito de hipervigilância acima referido, na FM.

Tendo em vista estudar as perturbações hor-

monais na FM, efectuou-se um estudo em 16 doentes com esta patologia e em 17 controlos.³⁸ Ambos os grupos foram injectados com uma mistura de hormonas libertadoras hipotalâmicas - CRH, TRH, GHRH e LHRH - observando-se o padrão de secreção hormonal, a nível hipofisário e periférico. Verificou-se o seguinte no grupo FM: níveis basais elevados de ACTH, cortisol e FSH; níveis basais diminuídos de IGF-1, T3 e estrogénios; após a injeção de hormonas hipotalâmicas - aumento da resposta de ACTH e de prolactina e redução da resposta de TSH e LH. Os autores atribuíram estes resultados ao stress crónico que, após processamento ao nível do sistema nervoso central, activaria a libertação de CRH. Esta, por sua vez, activaria o eixo hipófise-supra-renal, mas também a secreção hipotalâmica de somatostatina, com a consequente inibição da libertação de GH e TSH, a nível hipofisário. Por outro lado, a CRH inibiria a libertação hipotalâmica de LHRH, podendo também actuar directamente no ovário, contrariando a produção de estrogénios. Concluíram os autores que as alterações hormonais verificadas na FM se deveriam a um ajustamento do sistema nervoso central, em resposta à dor crónica e stress, processo mediado pelos neurónios CRH activados.

Para determinar os níveis dum novo neuropeptídeo, a nociceptina, na FM, efectuou-se um estudo em que se verificou que as concentrações desta substância eram menores nos doentes que nos controlos, variando adicionalmente aqueles níveis durante o ciclo menstrual.³⁹ Sugeriram os autores que as concentrações alteradas de nociceptina, na FM, poderão ligar-se quer às hormonas sexuais, quer ao stress.

Noutro estudo,⁴⁰ que envolveu 51 doentes com FM, procurou correlacionar-se os níveis de substância P, um mediador da nocicepção, com os valores da serotonina, do triptofano e do ácido 5-hidroxiindolacético, os 2 últimos respectivamente precursor e metabolito da serotonina. Detectou-se uma correlação fortemente negativa entre a substância P e o ácido 5-hidroxiindolacético, por um lado, e entre a serotonina e o triptofano, por outro.

Níveis séricos elevados de 5-hidroxiindolacético e de triptofano correlacionaram-se com baixos "scores" de dor e níveis elevados da primeira daquelas substâncias também se cor-

relacionaram com uma boa qualidade do sono, enquanto os níveis de substância P se correlacionaram com as perturbações do sono.

Um estudo,⁴¹ procurou estudar o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e o sistema simpato-adrenal em 15 mulheres com FM e em 13 mulheres saudáveis, estando ambos os grupos na pré-menopausa. Após hipoglicemia induzida pela insulina, os dois grupos foram submetidos a infusões de placebo e ACTH. As mulheres com FM apresentaram cortisolinúria livre de 24 horas e padrões diurnos de ACTH e cortisol normais. Todavia, verificou-se uma redução de aproximadamente 30% nas respostas da ACTH e da epinefrina à hipoglicemia no grupo FM, comparativamente com o grupo controlo. As respostas da prolactina, norepinefrina, cortisol e dehidroepiandrosterona à hipoglicemia, foram idênticas nos 2 grupos. A resposta da epinefrina à hipoglicemia correlacionou-se inversamente com o status global de saúde, medido pelo "Fibromyalgia Impact Questionnaire". A infusão gradual de ACTH revelou aumentos semelhantes do cortisol nos 2 grupos.

Noutro estudo,⁴² procurou investigar-se a relação dos níveis de metabolitos androgénicos com o status de saúde. Aplicou-se o "Fibromyalgia Impact Questionnaire" a 57 mulheres com FM, determinando-se também os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona livre, cortisol, serotonina e IGF-1, comparando-se com um grupo controlo. Detectaram-se níveis significativamente diminuídos de dehidroepiandrosterona no grupo FM, quer nas mulheres pré-menopáusicas quer nas mulheres pós-menopáusicas. Encontraram-se níveis significativamente reduzidos de testosterona no grupo FM, nas mulheres pré-menopáusicas, mas não nas pós-menopáusicas. Estabeleceram-se as seguintes correlações entre níveis neuro-hormonais e os scores do "Fibromyalgia Impact Questionnaire": dehidroepiandrosterona versus dor e testosterona versus função física, ambos após ajustamentos para a idade. Adicionalmente, os níveis de IGF-1 eram mais reduzidos nas mulheres obesas do que nas não obesas. Este estudo concluiu, assim, por uma hiposecreção de androgénios adrenais na FM, mais pronunciada nas doentes obesas, correlacionando-se aqueles valores com um status pobre de saúde.

Num estudo de Maes e col,⁴³ procurou determinar-se as variações nos receptores plaquetares α_2 adrenais na FM, antes e após terapêutica com sertralina ou placebo, por 12 semanas. O estudo envolveu 22 mulheres com FM e 13 voluntárias saudáveis. A gravidade da doença foi avaliada através da "Hamilton Depression Rating Scale" e de dolorimetria, nos TP. Verificou-se que a afinidade dos referidos receptores para a rauwolscine, um antagonista selectivo dos mesmos, era significativamente maior na FM que nos controlos, detectando-se uma correlação inversa entre a afinidade dos receptores para a rauwolscine e a duração da doença (< 3 anos), a idade e a sensação de falta de energia. A administração repetida de sertralina não modificou significativamente o número de locais de ligação, nem a afinidade dos receptores α_2 adrenérgicos para a rauwolscine. Estes resultados sugerem que a FM, numa fase inicial, se acompanharia duma diminuição da afinidade dos receptores α_2 adrenérgicos das plaquetas.

Num interessante estudo de Leal-Cerro e col,⁴⁴ foi avaliado o eixo GHRH-GH-IGF-1. Para isso, determinaram-se os níveis da secreção de GH ao longo das 24 horas, a resposta da GH à GHRH e os níveis de IGF-1 e de IGF "binding protein"-3, antes e após 4 dias de tratamento com GH humana. Verificaram os autores que, em comparação com o grupo controlo, os doentes com FM apresentavam uma diminuição espontânea da secreção de GH. Por outro lado, as respostas da GH à GHRH eram idênticas nos 2 grupos. Após terapêutica com GH humana, verificou-se uma elevação evidente do IGF-1 e da IGF "binding protein"-3, no grupo FM. Concluíram os autores que os doentes com FM apresentavam uma redução marcada da secreção espontânea de GH, mas uma resposta hipofisária normal à GHRH exógena, sugerindo uma perturbação a nível hipotalâmico do controlo neuro-endócrino da GH.

Outro estudo,⁴⁵ procurou encontrar diferenças nas concentrações de "nerve growth factor", no líquido de doentes com FM primária, FM secundária, outras condições dolorosas mas sem FM e em controlos saudáveis. Verificou-se que as concentrações de "nerve growth factor"

estavam significativamente aumentadas nos doentes com FM primária, comparativamente com os controlos, embora com uma grande variabilidade de resultados. Todavia, as concentrações de "nerve growth factor" nos doentes com FM secundária ou com outras condições dolorosas não se encontravam aumentadas, comparativamente com os controlos.

6 - Alterações Psicopatológicas

Um estudo,⁴⁶ debruçou-se sobre as alterações do sono na FM, no sentido de determinar de que forma elas influenciavam a motivação para se alcançarem determinados objectivos. Concluiu-se que o sono não restaurador na noite prévia, motivava as mulheres afectadas para melhorarem a sua condição física ou de saúde, mas não o seu relacionamento social. No mesmo estudo verificou-se que os objectivos pessoais das mulheres com FM, eram postos em causa nos dias em que as dores, ou a fadiga, progrediam ao longo do dia. Todavia, as doentes que reconheciam a existência de progressos no que respeita aos objectivos prévios, sociais ou interpessoais, evidenciavam melhorias do humor, independentemente da dor ou da fadiga experimentadas ao longo do dia.

Um estudo procurou avaliar a resposta ao tratamento em três subgrupos psicossocialmente distintos, identificados de acordo com a sua resposta ao "Multidimensional Pain Inventory". Quarenta e oito doentes foram submetidos a 6 períodos de tratamento (médico, fisiátrico, ocupacional e psicológico), de meio dia cada, ao longo de 4 semanas. O grupo "disfuncional", caracterizado por má adaptação e níveis elevados de dor, registou uma redução estatisticamente significativa nos níveis de dor, perturbação afectiva e incapacidade. Os outros subgrupos, o grupo com "perturbações interpessoais" e o grupo "adaptativo", exibiram respostas pobres naquelas variáveis, verificando-se apenas uma melhoria significativa no grupo "adaptativo", no que respeita à dor. Os resultados deste estudo apontaram no sentido de ser necessário individualizar o tratamento, tendo em conta as necessidades psicossociais dos vários doentes.

Num estudo efectuado em 4 centros⁴⁸, procurou-se determinar, em 73 indivíduos, se as perturbações psiquiátricas e outras variáveis psicológicas, eram predictivas das dificuldades funcionais em doentes com FM. A população referida foi testada através do "Structured Clinical Interview for DSM-III-R", do "Rand 36-item Health Survey" (SF-36) e ainda através de múltiplas variáveis auto-relatadas. Os doentes com FM apresentaram uma elevada prevalência de depressão major e de perturbação de pânico, quer passada quer contemporânea e também de distímia (só contemporânea), fobia simples, neuroticismo e hipocondríase. O compromisso funcional em todas as variáveis do SF-36 foi importante, cotando-se os níveis de ansiedade contemporânea como um importante predictivo de impotência funcional na FM.

Pretendendo estudar o grau de depressão e a história familiar de depressão e FM, numa população de doentes com FM, efectuou-se um estudo,⁴⁹ que consistiu no envio pelo correio de um questionário padrão, a 304 doentes. A taxa de resposta foi de 33%. Verificaram-se níveis elevados de depressão (avaliada pelo "Beck Depression Inventory"), em 27% dos doentes, bem como níveis elevados de perturbação global no "SCL-90-R". 23% dos doentes apresentavam uma história familiar de depressão, 46% uma história familiar de FM e 46% dos doentes tinham um diagnóstico de depressão no passado.

Outro estudo,⁵⁰ procurou testar a hipótese de que traços de somatização, comportamento para a doença e os seus antecedentes infantis, se associavam à presença de múltiplos TP. Assim, 289 indivíduos que tinham demonstrado perturbações psicológicas ("General Health Questionnaire" ≥ 2), eram submetidos a uma pesquisa de TP, a uma avaliação psicológica pormenorizada e inquiridos acerca de eventuais experiências adversas na infância. Os 99 indivíduos que apresentaram 5 ou mais TP, foram comparados com os 190 restantes. Verificou-se que o grupo com pelo menos 5 TP, apresentava níveis baixos de cuidados com o próprio, um elevado número de sintomas somáticos, níveis elevados de fadiga, um padrão caracterizado por aumento da utilização/procura de cuidados médicos e uma maior frequência de experiências adversas na infância.

7 - Repercussão Funcional/Social e Qualidade de Vida

Burton,⁵¹ avaliou a relação entre o controlo da vida e a qualidade da mesma, em 219 pessoas que sofriam de dor crónica, das quais 30% tinham FM. Verificou-se que um score elevado de controlo de vida, se associava a uma melhoria da qualidade da mesma, nos doentes com dor crónica, evidenciando os doentes com uma "orientação interna" do controlo da vida, uma melhor qualidade da mesma do que os doentes com uma "orientação externa".

Tendo como objectivos comparar a função e a incapacidade, entre doentes com FM e controlos, na comunidade e a identificação de variáveis predictivas de má função e incapacidade, efectuou-se um estudo epidemiológico,⁵² em 3395 adultos não institucionalizados, identificando-se 100 doentes com FM, 76 controlos com dor e 135 controlos gerais. Os doentes com FM apresentavam pior função, mais dias no leito, maior número de anos saudáveis perdidos e maior número de doentes incapacitados e a receberem pensões. Os factores de risco para incapacidade incluíam meia-idade e trabalho manual pesado prévio. As variáveis que se correlacionaram com a incapacidade para o trabalho foram o "Fibromyalgia Impact Questionnaire", o diagnóstico prévio de FM, o sono não retemperador e o trabalho físico pesado no passado.

O mesmo grupo de investigadores,⁵³ procurou estimar os custos directos com a FM, numa amostra populacional representativa. Assim, foram escrutinados 3395 adultos não institucionalizados, no sentido de se identificar a presença de dores generalizadas. Os custos directos com a saúde foram assim calculados em 100 doentes com FM, em 76 doentes com dores generalizadas mas sem FM, em 135 controlos sem dores generalizadas e em 380 controlos do "Ontario Health Insurance Plan Database". Verificou-se que os doentes com FM, utilizavam mais medicação e serviços de saúde do que os doentes com dores generalizadas mas sem FM e cerca de duas vezes mais os serviços de saúde, com o dobro dos custos, comparativamente com os controlos sem dor ou com os controlos do "Ontario Health Insurance Plan Database". A diferença média, em custos directos dos serviços de saúde, entre

os doentes com FM e o grupo do "Ontario Health Insurance Plan Database" foi de 493 dólares canadianos/doente/ano ($p < 0.001$).

Um estudo procurou testar a fiabilidade e validade dos 6 minutos de marcha em doentes com FM⁵⁴ e determinar o pico de consumo de O_2 (pVO_2), após a referida marcha. Noventa e seis mulheres com FM foram sujeitas a 6 mn de marcha e ao "Fibromyalgia Impact Questionnaire". Vinte e três doentes foram avaliadas, do ponto de vista do pVO_2 , durante um teste em tapete rolante. Doze doentes repetiram os 6 mn de marcha cinco vezes, ao longo de 10 dias. A validade foi testada correlacionando os 6 mn de marcha com o pVO_2 e com o "Fibromyalgia Impact Questionnaire". Verificou-se um aumento significativo da distância percorrida da 1.ª para a 2.ª marcha, mantendo-se nas marchas subsequentes a mesma distância percorrida. A correlação dos 6 mn de marcha com o "Fibromyalgia Impact Questionnaire" e o pVO_2 foi de 0.325 e de 0.657, respectivamente. Concluíram os autores que, quando se utilizam os 6 mn de marcha, é necessário efectuar uma marcha de treino prévia, devendo a 2.ª marcha ser adoptada como valor basal. Por outro lado, os 6 mn de marcha não podem substituir o "Fibromyalgia Impact Questionnaire" como medida funcional. Finalmente, se bem que os 6 mn de marcha possam ser usados como um indicador de boa condição aeróbica, obter o pVO_2 através dum exercício gradual será preferível, concluíram.

Um estudo procurou avaliar em que medida as doentes com FM vivenciavam os seus sintomas diariamente.⁵⁵ Foram utilizadas entrevistas qualitativas, utilizando o método fenomenológico. As doentes foram entrevistadas duas vezes e foi-lhes solicitado que descrevessem um dia típico. Foram estudadas 11 doentes com FM, com uma duração da história de dor oscilando entre 3 e 20 anos. Três doentes trabalhavam a tempo inteiro, 6 em "part-time" e 2 não trabalhavam fora de casa. Verificou-se que a repercussão da sintomatologia na vida diária era considerável. Foram identificados 4 padrões diferentes de vivenciar os sintomas: lutadoras, adaptadoras, desesperadas e desistentes. Concluíram os autores que a identificação destes diferentes padrões deverá ser considerada ao planear-se o tratamento, designadamente fisiátrico.

8 - Tratamento

Olin,⁵⁶ utilizou ritanserina, um bloqueador de longa duração de efeitos dos receptores 2 da 5-hidroxitriptamina, em 24 mulheres com FM. Vinte sete mulheres fizeram placebo. O fármaco não se revelou eficaz no que respeita ao alívio sintomático, na dose de 10 mg/dia.

Bassette,⁵⁷ avaliou a eficácia do tratamento com calcitonina de salmão, por via sub-cutânea, na FM. Onze doentes, num estudo duplamente cego e cruzado, receberam 100 UI de calcitonina durante 4 semanas e depois uma solução salina, também por via sub-cutânea, durante mais 4 semanas, com um período de pausa de um mês entre as duas administrações. O resultado foi desapontador, não se verificando nenhuma melhoria com significado estatístico, nas 11 variáveis avaliadas.

Noutro estudo, duplamente cego,⁵⁸ avaliou-se o efeito da s-adenosilmetionina em 30 mulheres com FM concomitante. As doentes receberam 400mg/dia de s-adenosilmetionina ou placebo, durante 15 dias, por via e.v.. O fármaco, ao contrário do placebo, produziu uma melhoria significativa da dor, avaliada pelo número de TP e por escala visual analógica. Todavia, a via de administração da droga poderá limitar o seu uso.

Num estudo aberto, de 8 semanas de duração,⁵⁹ utilizou-se a venlafaxina, um novo anti-depressivo, em 11 doentes com FM. Seis doentes (55%), obtiveram uma redução da sintomatologia superior ou igual a 50%. A concomitância de depressão e ansiedade, indicou uma resposta positiva ao fármaco.

Tendo em vista avaliar a utilidade da moclobemida e da amitriptilina na FM, em mulheres sem doença psiquiátrica, efectuou-se um estudo multicêntrico com duração de 12 semanas, envolvendo 130 doentes.⁶⁰ Estes foram emparelhados para receberem amitriptilina 25 a 37.5mg/dia, moclobemida 450 a 600mg/dia, ou placebo. Verificou-se que 74%, 54% e 49% dos doentes a fazerem, respectivamente, amitriptilina, moclobemida e placebo, foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os bons resultados da moclobemida foram de certa forma anulados pelo insucesso da droga no que respeita à melhoria do sono. A tolerância dos 3 regimens foi comparável.

Um trabalho procurou reunir toda a informação publicada sobre a utilização da acupuntura na FM.⁶¹ Fez-se assim um levantamento de 7 estudos, dos quais só 3 foram randomizados e controlados. Só um estudo foi considerado de qualidade metodológica elevada, produzindo evidências no sentido de que a acupuntura melhora a sintomatologia da FM. Todavia, a duração do benefício com o tratamento não é conhecida.

Efectuou-se um estudo controlado e randomizado para avaliar se a hidromassagem com água simples, ou com água contendo óleo de pinheiro ou valeriana, influenciava de forma significativa a dor, a contagem de TP, ou o sono na FM.⁶² Os banhos foram efectuados 10 vezes, 3 vezes/semana. O sub-grupo de doentes (n=12), submetido a banho com valeriana, registou uma melhoria significativa no bem estar, no sono e na contagem de TP. O sub-grupo de doentes submetido a banho com óleo de pinheiro, registou uma melhoria significativa do bem estar mas não do limiar da dor. O sub-grupo (n=11), submetido a hidromassagem em água simples, registou uma melhoria significativa na dor geral e máxima. Concluíram os autores que os banhos de água simples melhoram a intensidade dolorosa e que os banhos medicinais melhoram o bem estar e o sono, na forma de hidromassagem.

Um trabalho avaliou a eficácia de um programa educativo e de exercícios, com a duração de 6 semanas, em doentes com FM.⁶³ O programa foi avaliado utilizando o teste dos 6 mn de marcha, o "Fibromyalgia Impact Questionnaire", a "Self-Efficacy Scale e um questionário de "sabedoria", baseado em conhecimentos fornecidos durante as sessões educativas. Verificou-se que o programa produziu uma melhoria significativa nas distâncias dos 6 mn marcha, bem estar, fadiga, auto-eficácia e "sabedoria". No "follow-up", verificou-se que os ganhos na fadiga e na "sabedoria" se tinham perdido, mantendo-se os ganhos na distância da marcha, bem estar e auto-eficácia.

Um grupo efectuou uma meta-análise para avaliar e comparar a eficácia das terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas na FM, interessando 48 estudos.⁶⁴ Avaliou-se a resposta no que respeita às seguintes variáveis: status físico, auto-relato da sintomatologia da FM, status psicológico e funcionalidade diária. Verifi-

cou-se que os anti-depressivos produziram uma melhoria do status físico e no auto-relato da sintomatologia. Todas as terapêuticas não farmacológicas produziram melhorias significativas nas 4 variáveis estudadas, com a exceção de que o exercício não melhorou a funcionalidade diária. A terapêutica não-farmacológica foi mais eficaz na melhoria do auto-relato dos sintomas do que a terapêutica farmacológica. Concluíram os autores que uma intervenção adequada na FM deveria incluir a terapêutica não-farmacológica, designadamente o exercício e a terapêutica cognitivo-comportamentalista, bem como a terapêutica medicamentosa, para melhoria do sono e da dor.

Cento e doze doentes com FM foram sub-divididos em 4 grupos demograficamente idênticos:⁶⁵ um sub-grupo fez placebo e os três restantes fizeram interferon- α por via sub-lingual, respectivamente nas doses de 15, 50 e 150 UI/dia. Foram retiradas outras terapêuticas analgésicas ou sedativas/hipnóticas, 2 semanas antes. Foram efectuadas avaliações de acompanhamento a cada 2 semanas, terminando na 6.^a semana. O índice de TP não melhorou com nenhuma dosagem de interferon- α . Todavia, verificou-se uma melhoria significativa na rigidez matinal e na função física com 50 UI de interferon- α ($p < 0.01$). Não se detectaram efeitos adversos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Farouqi A, Gibson T - Prevalence of the major rheumatic disorders in the adult population of North Pakistan. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 491-495
- 2 - Grady EP, Carpenter MT, Koenig CD, Older SA, Battafarano DF - Rheumatic findings in gulf war veterans. *Arch Int Med* 1998; 158: 367-371
- 3 - Alexander RW, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Aberts KR et al - Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 102-115
- 4 - Smythe H - Examination of tenderness: learning to use 4 Kg force. *J Rheumatol* 1998; 25: 149-151
- 5 - Wolf F - What use are fibromyalgia control points? *J Rheumatol* 1998; 25: 546-550
- 6 - Neumann L, Buskila D: Ethnocultural and educational differences in Israeli women correlate with pain perception in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1369-1373
- 7 - Cimino R, Michelotti A, Stradi R, Farinara C - Comparison of clinical and psychological features of fibromyalgia and masticatory myofascial pain. *J Orofacial Pain* 1998; 12: 35-41
- 8 - Acasuso-Diaz M, Collantes-Esteves E - Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 39-42
- 9 - ter Boy EJ, Gerards-Rociu E, Haanen HC, Westess P - High frequency of hysterectomies and appendectomies in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 1-3
- 10 - Forseth KO, Forre O, Gran JT - A 5.5 year prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. *Clin Rheumatol* 1999; 18(2): 114-121
- 11 - Wolfe F - "Silicone related symptoms" are common in patients with fibromyalgia: no evidence for a new disease. *J Rheumatol* 1999; 26(5): 1172-1175
- 12 - Buskila D, Odes LR, Neumann L, Odes HS - Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1999; 26(5): 1167-1171
- 13 - Wolfe F, Anderson J - Silicone filled breast implants and the risk of fibromyalgia or rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(9): 2025-2028
- 14 - Sergi M, Rizzi M, Braghiroli A, Puttini PS, Greco M, Cazzola M, Andreoli A - Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 203-208
- 15 - Wolfe F, Hawcley DJ - Evidence of disordered symptom appraisal in fibromyalgia: increased rates of reported comorbidity and comorbidity severity. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(3): 297-303
- 16 - Barton A, Pal B, Whorwell PJ, Marshall D - Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J gastroenterol* 1999; 94(7): 1898-1901
- 17 - Siegel DM, Janeway D, Braun J - Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998; 101: 377-382
- 18 - Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, Kredich DW, Gil KM - Social context of pain in children with juvenile fibromyalgia syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain* 1998; 14: 107-115
- 19 - Mikkelsen M - One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999, 26 (3): 674-682
- 20 - Rusy LM, Harvey SA, Beste DJ - Pediatric fibromyalgia and dizziness: evaluation of vestibular function. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20 (4): 211-215
- 21 - Wilson RB, Gluck OS, Tesser JR, Rice JC, Meyer A, Bridges AJ - Antipolymer antibody reactivity in a subset of patients with fibromyalgia correlates with severity. *J Rheumatol* 1999; 26(2): 402-407
- 22 - Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S - Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26(2): 408-412
- 23 - Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, Lin AH, De Clerck L, Stevens W et al - The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp 130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24 (4): 371-383
- 24 - Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeda K, Stratz T, Schwarz M, de Jorge S et al - The T102C polymorphism of the 5-HT2A - receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6 (5): 433-439
- 25 - Russel IJ, Vipraio GA, Michalek JE, Craig FE, Kang YK, Richards AB - Lymphocyte markers and natural killer cell activity in fibromyalgia syndrome: effects of low dose, sublingual use of human interferon - alpha. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19 (8): 969-978
- 26 - Sinnus RW - Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998; 315: 346-350
- 27 - Olsen NJ, Park JH - Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 351-358
- 28 - Park JH, Photimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ - Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscle of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 406-413

- 29 - Reinhard P, Schweisenberg F, Wernet D, Kotter I - Selenium status in FM. *Toxicol Lett* 1998; 96-97: 177-180
- 30 - Sprott H, Muller A, Heine H - Collagen cross-links in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57(suppl 2): 52-55
- 31 - Sörensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arend-Nielsen L - Hiperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155
- 32- Griep EN, Boersma JW, Lenties EEF, Prins APA, van der Korst JK, de Kloet ER - Function of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25: 1374-1381
- 33- Bagge EB, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J - Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia: a preliminary report in 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25:145-148
- 34- Bennett RM, Clark SC, Walczyk J - A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-231
- 35- Crofford LJ - Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. *J Med Sci* 1998;315:359-366
- 36- Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmarm S - Fibromyalgia - a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol* 1998;49 (2):179-183
- 37- Lorenz J - Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57 (Suppl. 2): 19-22
- 38- Riedel W, Layka H, Neeck G - Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH and LH in patients with fibromyalgia syndrome, following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57 (suppl 2): 81-87
- 39- Anderberg UM, Berglund L, Nyberg F - Plasma levels of nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 1998; 57 (suppl 2): 77-80
- 40- Schwarzj MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M - Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett* 1999; 259 (3): 196-198
- 41 - Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL - Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999; 106 (5): 534-543
- 42 - Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadobe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA - Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999; 83 (2): 313-319
- 43 - Maes M, Libbrecht I, Delmeire L, Lin A, De Clerck L, Scharpe S, Janca A - Changes in platelet alpha-2-adrenoreceptors in fibromyalgia: effects of treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology* 1999; 40 (3): 129-133
- 44 - Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F et al - The growth hormone (GH) - releasing hormone - GH - insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3378-3381
- 45 - Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA - Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26(7): 1564-1569
- 46 - Affeck G, Tennen H, Urrows S, Higgins P, Abeles M, Hall C et al - Fibromyalgia and women's pursuit of personal goals: a daily process analysis. *Health Psychol* 1998; 17: 40-47
- 47 - Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW - Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res* 1998; 11(5): 397-404
- 48 - Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L et al - Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999; 40 (1): 57-63
- 49 - Offenbaecher M, Glatzeder K, Ackenheil M - Self reported depression, familial history of depression and fibromyalgia and psychological distress in patients with fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57(suppl)2: 94-96
- 50- McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ - The association between tender points, psychological distress and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthritis Rheumat* 1999; 42(7):1397-1404
- 51- Burton HJ, Kline S, Hargadon R, Schick R, Ong M, Cooper M - Chronic pain patients quality of life improves with increase life control. *Pain Clin* 1998;11:33-42
- 52- White KP, Spechley M, Harth M, Ostbye T - Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London Ontario: The London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheumat* 1999;42(1):76-83
- 53- White KP, Spechley M, Harth M, Ostbye T - The London Fibromyalgia Epidemiology Study: direct health care costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol* 1999;26 (4):885-889
- 54- King S, Wessel J, Bhambhani Y, Maikala R, Sholter D, Maksymowich W - Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999, 26(10): 2233-2237
- 55- Mannerkorpi K, Kroksmark T, Ekdahl C - How patients with fibromyalgia experience their symptoms in everyday life. *Physiother Res Int* 1999; 4(2):110-122
- 56- Olin R, Klein R, Berg PA - A randomised double-blind 16 week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: a clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol* 1998;17:89-94
- 57- Bessette L, Carette S, Fossel AH, Lew RA - A placebo controlled crossover trial of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 112-116
- 58- Tavoni A, Jeracitano G, Cirighiano G - Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 106-107
- 59- Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Parke E, Keck PE Jr - An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-17
- 60- Hannonen P, Maliniemi K, Yli-Kertula U, Isomeri R, Roponen P - A randomised, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998;37(2):1279-1286
- 61- Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP - Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract* 1999; 48(3): 213-218
- 62- Ammer K, Melniz KYP - Medicinal baths for treatment of generalized fibromyalgia. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6(2): 80-85
- 63 - Gowans SE, de Hueck A, Voss S, Richardson M - A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 1999;12(2):120-128
- 64- Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, Hewett JE, Johnson JC - A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999; 21(2):180-191
- 65- Russel IJ, Michalek JE, Kang YK, Richards AB - Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated sublingually with low doses of human interferon-alpha. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19(8):961-968

Viartril-S[®]

Sulfato de glucosamina

**RECUPERAÇÃO
REALIZÁVEL**



O 1º modificador estrutural na Osteoartrose

NOVO



Resumo das Características do Medicamento

1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA: VIARTRIL-S Saquetas **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada saqueta contém: **PRINCÍPIO ACTIVO:** Sulfato de glucosamina cristalino: 1884,0 mg equivalente a: sulfato de glucosamina: 1500,0 mg cloreto de sódio: 384,0 mg **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Pó para solução oral, em Saquetas unidose. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS** **4.1. Indicações terapêuticas:** Tratamento dos sintomas da osteoartrose, isto é, dor e limitação da função. **4.2. Posologia e modo de administração:** O conteúdo de uma saqueta (dissolvido num copo de água) deve ser tomado uma vez por dia, de preferência às refeições. Duração do tratamento: 4 a 12 semanas ou mais, se necessário. O período de tratamento pode ser repetido a intervalos de 2 meses, ou ainda na recorrência dos sintomas. **4.3. Contra-indicações:** Hipersensibilidade à glucosamina. O pó para solução oral contém aspartame e está por isso contra-indicado em doentes com fenilcetonúria. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização:** A vasta experiência clínica disponível não exclui a necessidade de precauções especiais ou ajustamentos da dose. Não foram efectuados estudos especiais em doentes com insuficiência renal ou hepática. O perfil toxicológico e farmacológico do produto não indica limitações para estes doentes. No entanto a administração a doentes com insuficiência renal ou hepática grave deve ser feita sob vigilância médica. **4.5. Interações medicamentosas e outras:** A natureza do sulfato de glucosamina, as suas propriedades farmacocinéticas e o perfil farmacodinâmico sugere a ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas e os estudos clínicos demonstraram a ausência de interações entre o sulfato de glucosamina e os fármacos para doenças concomitantes. Os analgésicos e AINEs podem ser usados concomitantemente com o sulfato de glucosamina tanto para analgesia de recurso durante possíveis exacerbações da doença, como no período inicial de tratamento, quando os efeitos sintomáticos da glucosamina podem estar retardados durante 1-2 semanas. Na verdade, o tratamento com sulfato de glucosamina pode diminuir a toma global de analgésicos e AINEs durante as exacerbações da doença. Durante o tratamento global da osteoartrose pode ser associado ao sulfato de glucosamina, fisioterapia e programas de fisioquímica. **4.6. Utilização em caso de gravidez e lactação:** Os estudos em animais não evidenciam quaisquer efeitos desfavoráveis nas funções reprodutoras ou na lactação. Na ausência deste tipo de estudos no Homem, o uso de sulfato de glucosamina durante a gravidez e lactação deve ser limitado a casos de reconhecida necessidade e sob controlo médico. Deve ser evitada a administração durante os primeiros três meses de gravidez. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:** Não são conhecidos efeitos ao nível do SNC ou sistema motor que possam diminuir a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. **4.8. Efeitos indesejáveis:** Os ensaios clínicos demonstraram a boa tolerabilidade do sulfato de glucosamina. Foram observados efeitos secundários numa pequena proporção de doentes. Estes foram transitórios ou de pequena gravidade e incluíam desconforto gástrico e dor, meteorismo, obstipação, diarreia. Foram relatadas em alguns doentes reacções de hipersensibilidade que incluíam "rush" cutâneo com prurido, eritema e nalguns casos hiper-reatividade brônquica. **4.9. Sobredosagem:** Não são conhecidos casos de sobredosagem accidental ou intencional. Os estudos toxicológicos agudos e crónicos no animal indicaram que são improváveis que ocorram sintomas e efeitos tóxicos mesmo com sobredosagens elevadas. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1. Propriedades farmacodinâmicas:** O princípio activo do VIARTRIL-S Saquetas é o sulfato de glucosamina, um composto puro e quimicamente bem definido que é o sal do monossacárido aminado natural, a glucosamina, a qual está fisiologicamente presente no corpo humano. A glucosamina desempenha um papel importante na bioquímica da cartilagem já que ela entra na composição normal das cadeias polissacáridas dos glicosaminoglicanos essenciais da matriz da cartilagem e do líquido sinovial. Os estudos farmacológicos demonstraram que a glucosamina exógena é o substrato essencial e preferido pelos condrócitos para a síntese dos glicosaminoglicanos e consequentemente dos proteoglicanos e que ele pode aumentar este processo de biossíntese. In vitro, o sulfato de glucosamina pode estimular os condrócitos humanos em cultura a sintetizar proteoglicanos com estrutura polimérica normal e ligações macromoleculares com ácido hialurónico. Estes efeitos anabólicos favoráveis do sulfato de glucosamina na cartilagem podem também ser observados in vivo, em modelos com lesões morfológicas e funcionais nos condrócitos, induzidas pelos corticosteróides. O sulfato de glucosamina é usado também pelos sinóvitos para a biossíntese do ácido hialurónico no líquido sinovial, que tem propriedades lubrificantes para a articulação e efeitos tróficos na cartilagem. Normalmente, a glucosamina é sintetizada a partir da glucose, mas na osteoartrose ocorre uma disfunção metabólica da biossíntese da glucosamina e dos proteoglicanos. Nestas condições, a administração exógena do sulfato de glucosamina substitui a deficiência endógena da substância, estimula a biossíntese dos proteoglicanos, tem um efeito trófico na cartilagem articular e promove a fixação de enxofre na síntese do ácido condroitino-sulfúrico. Estas actividades têm efeitos favoráveis nos processos degenerativos da cartilagem que conduzem à osteoartrose. O papel do sulfato de glucosamina na bioquímica e farmacologia da cartilagem articular é completado pela sua capacidade de inibir a actividade de enzimas destruidoras da cartilagem tais como a colagenase e a fosfolipase A2. Esta actividade específica pode estar ligada a uma propriedade mais geral para inibir outras substâncias lesivas dos tecidos, já que o sulfato de glucosamina inibe também a geração de radicais superóxidos e a actividade de enzimas lisossomais. Estas actividades podem ser responsáveis pela capacidade de contrariar in vivo processos reactivos, tais como o edema provocado na pata do rato pela cartagina ou o granuloma por pellet de algodão, ou alguns tipos de artrite experimental. Por outro lado, o sulfato de glucosamina, ao contrário dos AINEs, não inibe a síntese das prostaglandinas, e isto explica o melhor perfil de segurança do sulfato de glucosamina. O perfil farmacológico do sulfato de glucosamina apoia a sua eficácia nos sintomas da osteoartrose, com um mecanismo e padrão diferente do da medicação sintomática comum e inespecífica (por ex. AINEs) e com um melhor perfil de segurança. Em relação à segurança farmacológica, o sulfato de glucosamina não tem acções no sistema cardiovascular e respiratório, no SNC ou no sistema nervoso autónomo. **5.2. Propriedades farmacocinéticas:** As propriedades farmacocinéticas do sulfato de glucosamina foram estudadas no rato e no cão usando do mesmo modo glucosamina marcada no 14C. No seguimento de administração intravenosa, a glucosamina desaparece rapidamente do sangue e é incorporada em vários tecidos. Alguns órgãos e tecidos capturam-na activamente, tais como o fígado, os rins e a cartilagem articular. Nesta última a radioactividade da glucosamina marcada mantém-se por um período de tempo prolongado, com uma semi-vida biológica de cerca de 70 horas. Cerca de 50% da radioactividade administrada é exalada como CO2 durante os 6 dias que se seguem à administração, 30-40% é encontrada na urina, enquanto que a excreção nas fezes é só cerca de 2%. Após administração oral, o sulfato de glucosamina é rápida e quase completamente absorvido. O subsequente padrão metabólico e farmacocinético está de acordo com aqueles após a administração intravenosa. Um estudo farmacocinético efectuado no homem com doses únicas de glucosamina marcada por via i.v., i.m. ou oral confirmou a analogia do padrão farmacocinético da glucosamina com o encontrado em animais. A biodisponibilidade absoluta no homem, após uma dose oral única de glucosamina marcada, foi de 25%, devido ao efeito da primeira passagem no fígado, no qual mais de 70% da glucosamina é metabolizada. A absorção gastro-intestinal é perto de 90%, já que só 11% da radioactividade administrada é excretada nas fezes. Foram efectuados estudos no homem também após administração i.v. ou oral de glucosamina não marcada e o doseamento da glucosamina por cromatografia de troca iónica no sangue e na urina. Este método de doseamento tem um limite de quantificação insuficiente para estudos de farmacocinética idóneos. Apesar disso os resultados foram concordantes com os obtidos com a glucosamina marcada. **5.3. Dados de segurança pré-clínica:** Toxicidade de dose-única: Por via oral no rato: DL50 > 3980 mg/kg; Por via i.m. no rato: DL50 > 2388 mg/kg; Por via i.v. no rato: DL50 > 1194 mg/kg; Toxicidade de dose-repetida: Não foram observadas diferenças significativas entre animais tratados e controlos, após administração, no rato, de doses de 0, 80, 160 ou 240 mg/kg, durante 4 semanas. Não foram observadas diferenças significativas entre os animais tratados e controlos, após administração no rato, de doses de 0, 150, 477 ou 2149 mg/kg de sulfato de glucosamina no cão durante 26 semanas. Após a administração de doses diárias i.v. de 0, 33, 100 ou 300 mg/kg de peso de sulfato de glucosamina ao cão, durante um período de 13 semanas, a dose tóxica mais baixa poderá ser esperada entre 100 e 300 mg/kg de peso/dia. Toxicidade da função reprodutiva: Embriotoxicidade: As seguintes doses de sulfato de glucosamina administradas durante o período crítico da gravidez não ocasionaram diferenças significativas vs os controlos. Potencial mutagénico: Os ensaios de potencial mutagénico in vitro, com e sem activação metabólica, foram negativos em várias estirpes de Salmonella (teste de Ames), nos Saccharomyces Cerevisiae mutação genética D4, na célula pulmonar V79 do hamster chinês com mutação genética e na aberração cromossómica do linfócito humano. Após administração in vivo de sulfato de glucosamina, ao rato, de doses orais de 0, 398, 796 ou 1592 mg/kg, ou ao rato de doses orais de 0, 796, 2390 ou 3180 mg/kg ou de doses subcutâneas de 0, 48, 143 ou 430 mg/kg, o número de entróicos com micronúcleos não aumentou. Também o ensaio medido por hospedeiro efectuado após a administração ao rato de sulfato de glucosamina nas doses orais de 0, 796, 2390 ou 3180 mg/kg, ou nas doses subcutâneas de 48, 143 ou 430 mg/kg conduziram a resultados negativos. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS** **6.1. Lista de excipientes:** Aspartame, Carbowax 4000, ácido cítrico, sorbitol. **6.2. Incompatibilidades:** Não se conhecem incompatibilidades farmacéuticas. **6.3. Prazo de validade:** Três anos. O prazo de validade aplica-se ao produto correctamente conservado na embalagem intacta. **6.4. Precauções particulares de conservação:** Evitar a exposição ao calor excessivo. **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente:** Embalagem de 20 Saquetas. **6.6. Instruções de utilização e de manipulação:** O conteúdo de uma saqueta deve ser dissolvido num copo com água e tomado uma vez por dia, de preferência às refeições. **7. Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado LABORATÓRIOS DELTA, LDA - Rua Direita de Massamá, 148-2745-751 MASSAMÁ. Medicamento sujeito a receita médica**

Sob licença de Laboratórios Delta, Lda.

Apresentações	PVP/c/NA	Regime Geral			Regime Especial		
		Estado	Utilete	Comp (Estado)	Estado	Utilete	Comp (Estado)
Viartril-S 1500 mg. X 20 saquetas	2.557\$01	1.790\$00	767\$00	70%	2.173\$00	384\$00	85%

Revisto em Dezembro de 1999

ROTTA
Farmacéutica
Grupo Rotta Research

ROTTA Farmacéutica - Rua Direita de Massamá, 150 - 2745-751 MASSAMÁ
Capital Social: 10.000.000\$00 - Cont. nº 501 934 855
Matriculados na Cons. do Reg. Comercial de Sintra sob o nº 4775

Acro-Osteólise

A. Braña, P. Reis, J. A. P. da Silva, A. Malcata e A. Porto.

Doente de 48 anos, de sexo feminino, iniciou aos 26 anos de idade um quadro caracterizado por fenómeno de Raynaud, atingindo as mãos, esclerodactilia e diminuição da elasticidade da pele da face. Durante a gravidez referiu melhoria das queixas. Dois anos depois apresentou um agravamento do quadro vascular, desenvolvendo vários episódios de isquemia grave com gangrena da extremidade distal do 3.º dedo da mão direita e exacerbação do fenómeno de Raynaud envolvendo, então, as mãos, os pés, os pavilhões auriculares e o nariz. Concomitantemente apresentava esclerodermia com envolvimento do tronco e do terço distal dos membros superiores. Nos últimos seis anos desenvolveu vários episódios de isquemia grave, realizando-se terapêutica com Iloprost, sem qualquer resultado. Apresentou perda progressiva da sensibilidade e sinais de necrose tissular, mais acentuada nas falanges distais dos pés, sendo necessária a amputação da falange distal do pé esquerdo e quarto e quinto do direito. Em 1996 teve um episódio de acidente vascular cerebral. Referiu ainda disfagia, mais acentuada para os sólidos, queixas secas e dismenorreia. Dos antecedentes pessoais, salientavam-se HTA; litíase salivar; litíase biliar; febre escaro-nodular; e erisipela.

Ao exame objectivo destacava-se um fácies com pele lisa, pálida e brilhante, microstomia, telangiectasias da face; endurecimento cutâneo no dorso das mãos; contração das interfalângicas em semi-flexão, afilamento das pontas dos dedos com distrofia ungueal (Fig. 1), teste de Schirmer: 1 mm à direita e 3 mm à esquerda.



Dos exames complementares salientamos: aumento da G-GT (112.5 U/L) e FA (379.8 U/L) e os restantes parâmetros bioquímicos dentro da normalidade. O teste da D-Xilose diminuído (13.9%); ANAs +++ padrão mosqueado com Ac. anti-Scl 70 + e Ac. anti-SS-A (Ro) +; anticorpos anticardiolipina -; Rx de tórax com um discreto reforço do retículo nas bases; provas de função respiratória com estudo da difusão de CO dentro dos limites inferiores da normalidade; ecografia abdominal com imagens compatíveis com litíase vesicular. O cintigrama das glândulas salivares



não evidenciava captação pelas parótidas e sub-maxilares; EDA visualizava-se esófago aperistáltico, esfíncter esofágico inferior complacente e sinais de esofagite; trânsito esofágico mostrava uma dilatação do esófago com diminuição da motilidade e estase, alongamento e hipotonia gástrica e refluxo gastro-esofágico. Manometria esofágica com hipotonia marcada do esfíncter inferior e dois terços distais do corpo, e ondas de amplitude muito diminuída, sem alterações a nível do terço proximal do corpo. A RMN-CE mostrava lesões que traduzem prováveis sequelas de lesões vasculares.

No estudo radiológico destacava-se nas mãos imagens de acentuada redução dos tecidos moles das extremidades distais dos segmentos dactilares, não sendo evidentes calcificações, e osteólise com desaparecimento total das falanges distais dos segundo a quinto dedos à direita e do segundo e terceiro dedos à esquerda e parcial das falanges médias dos mesmos, encontrando-se a falange média do quarto dedo esquerdo afilada na sua porção distal; existe uma luxação anterior da terceira falange em relação ao segundo e quarto segmento dactilar à esquerda; osteopenia. (Fig. 2)

O quadro descrito foi interpretado como Esclerose Sistémica Progressiva (ESP), doença do tecido conjuntivo caracterizada por um endurecimento e espessamento da pele e alterações inflamatórias, vasculares e fibróticas dos órgãos alvo afectados.

A fibrose progressiva leva a uma alteração da arquitectura normal destes órgãos e finalmente conduz à sua disfunção e insuficiência.

Na patogenia da doença estão implicados diversos mecanismos de lesão: 1) depósito aumentado de colagénio e de outros componentes da matriz extra-celular na pele e nos órgãos internos; 2) alterações da imunidade humoral e celular; e 3) lesões vasculares de pequenas artérias e arteriolas.¹

O depósito excessivo de colagénio nos tecidos afectados é o principal fenómeno na patogenia da ESP e é responsável pela maior parte das manifestações clínicas.² Este excesso parece resultar da produção aumentada desta proteína pelos fibroblastos. Tem sido sugerido que algu-

mas citocinas produzidas pelas células inflamatórias presentes nestes tecidos durante as fases iniciais são capazes de alterar algumas funções dos fibroblastos e produzir a sua activação ou induzir selectivamente a proliferação de uma população de fibroblastos activados. Uma destas citocinas é o TGF (Factor Transformador do Crescimento).¹

A alteração da imunidade humoral e celular poderão resultar da produção de auto-anticorpos ou na activação de algumas populações das células imunocompetentes. Desta activação resulta a produção de citocinas e de outros agentes moduladores que amplificam a cadeia inflamatória e fibrótica.¹

A alteração da microcirculação é essencial na patogénese da ES e poderá ser o primeiro evento. A alteração é extensa e pode ser reconhecido como:

- instabilidade vasomotora ou fenómeno de Raynaud com interrupção transitória e repetida da perfusão tissular das extremidades e órgãos internos, sendo frequentemente um fenómeno precoce no desenvolvimento da doença;
- alterações microvasculares com modificações estruturais caracterizadas pela lesão proliferativa da íntima arterial e obliteração dos vasos provocando isquémia crónica. A lesão está presente nos pequenos vasos sanguíneos de praticamente todas as vísceras, músculo, tecido subcutâneo e pele;
- diminuição da deformidade dos glóbulos vermelhos, aumento da actividade plaquetária e formação de trombos aumentada.³

Os episódios de insuficiência vascular estão associados com uma isquémia tissular que está directamente relacionada com o processo fibrótico progressivo no órgão específico: a pele, o pulmão, o coração, o tracto gastrointestinal e o rim.⁴ O envolvimento destes órgãos explica o incremento da morbidade e mortalidade.

Na ESP 90% dos doentes apresentam fenómeno de Raynaud intenso, por vezes associado a ulcerações digitais, isquémia grave e amputações digitais. O envolvimento cutâneo prossegue um curso caracterizado por três fases: uma fase edematosa inflamatória; uma fase indurativa e uma fase atrófica. As contra-

Imagens em Reumatologia

turas em flexão dos dedos são muito comuns e poderiam surgir ulcerações traumáticas ou secundárias à vasculite associada. A vasculite na ESP tem sido descrita como estando relacionada com o síndrome de Sjögren.⁴ Recordemos que a doente apresentava queixas secas de xerostomia e xeroftalmia documentadas pelo teste de Schirmer e cintigrama das glândulas salivares, e anticorpos anti-SSA (Ro) positivos.

Os órgãos alvo mais frequentemente envolvidos são o tracto digestivo, pulmão, coração e rins e explicam o aumento da morbidade e mortalidade desta entidade.

Na radiologia óssea é frequente encontrar osteopenia, reabsorção óssea das falanges distais e calcinose dos tecidos moles. Menos comum é a diminuição do espaço articular, verdadeiras erosões ósseas ou anquilose articular.⁴

A acro-osteólise pode ser observada radiologicamente em diferentes situações clínicas: lesões térmicas, físicas e químicas, podem ser causa de destruição óssea bem como lesões inflamatórias associadas a processos auto-imunes (LES, AR ES). Também doenças metabólicas (hiperparatiroidismo, algumas mucopolisacaridoses, osteomalácia); doenças vasculares periféricas (diabetes mellitus, doença de Raynaud.); infecções bacterianas (sífilis, lepra); afecções dermatológicas (psoríase, epidermólise bolhosa); algumas neuropatias (siringomielia, acropatia ulcerativa neurogénica) e

finalmente alguns síndromas genéticos tem a acro-osteólise como uma das suas componentes (piknodisostose, progeria, síndrome acro-osteólise).⁵

As alterações cutâneas da acro-osteólise são em muitos aspectos análogas às da esclerodermia. Em ambas as condições existe um endurecimento e espessamento da pele, sugestivas de alterações qualitativas e quantitativas no colagénio.⁶

Nalguns casos, a expressão desta complicação pouco frequente da ESP atinge grande exuberância e condiciona grande incapacidade independentemente do envolvimento de outros órgãos alvo.

BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez S A, Díaz A. Esclerosis sistémica progresiva. Formas localizadas de Esclerodermia. In Molina S T, ed. Tratado Iberoamericano de Reumatología. Madrid: Global Solution System S. L., 1999: 299-307
2. Jiménez S A, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of Scleroderma. In: Steen V D, ed. Rheumatic Disease Clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 647-674
3. Black C. Systemic Sclerosis. Topical Reviews. British Society for Rheumatology, 1996; 7
4. Jeibold J R, Smith E A, Le Roy E C, Steen V D. Systemic Sclerosis. In: Klippel J H, Dieppe P A, ed. Rheumatology. Lynton House: Modby-Yera KooK Europe Limited, 1994: 8.1-11.3
5. Allen C M, Claman L, Fedman R. The Acro-osteolysis (Hadju-Cheney) Syndrome. Review of the literature and report of a case. J Periodontol. 1984; 55 (4): 224-229
6. Jayson M V, Bailey A J, Black C, Lloyd Jones K. Collagen Studies in Acro-osteolysis. Proc. Roy. Soc. Med. 1976; 69: 295-297



A MULHER
NÃO TEM IDADE,
TEM FUTURO !

EVISTA[®]
raloxifeno



LILLY FARMA, Produtos Farmacéuticos, Lda. - Rua Dr. António Loureiro Borges, nº 4 - 3º ARQUIPARQUE - MIRAFLORES 1495 - 131 ALGÉS
Telef. 21 412 66 00 - Cont. nº 500 165 602 Cap. Soc. 900.000.000\$00 Cons. Reg. Com. OEIRAS nº 9829

Pé Doloroso: Causas e Soluções (parte I)

Paula Araújo* Augusto Faustino**

RESUMO

O pé para lá de constituir a base fundamental do aparelho locomotor, é um local favorito para a expressão de muitas doenças reumáticas. Os autores efectuam uma revisão anatómica e fisiológica do pé, realçando alguns pontos fundamentais para a colheita duma história clínica e realização do exame objectivo do pé (condições fundamentais para se avaliar a grande variedade patológica que o caracteriza); numa segunda parte serão abordadas as diferentes causas reumatológicas de pé doloroso tais como a artrite reumatóide, as espondilartropatias, a algoneurodistrofia, as patologia microcristalinas, os problemas estado-dinâmicos do ante-pé e calcanhar, as fracturas por insuficiência óssea e os síndromas canulares.

Palavras Chave: Pé doloroso inflamatório; Pé doloroso pseudo-inflamatório; Podologia; Defeitos estruturais do pé.

A) AVALIAÇÃO DO PÉ

A.1 - INTRODUÇÃO

O pé é uma extremidade do corpo muitas vezes menosprezado, quer pelos clínicos, quer pelos doentes. Na realidade, os médicos em geral e os especialistas em particular conhecem mal a patologia do pé, e como tal negligenciam-na. Esta negligência traduz-se em termos de cuidados médicos prestados, como o demonstra uma estimativa na população do Reino Unido que mostrou que 50% da população com mais de 65 anos de idade beneficiaria de tratamento podológico, mas que apenas 10-20% recebiam tais cuidados.¹ Devido à sua localização e às exigências mecânicas, quer pelo peso do corpo quer pelas restrições da marcha, torna-se mais difícil proteger os pés do que por exemplo proteger as mãos. Desta forma também os doentes menosprezam os pés quando os sobrecarregam com peso excessivo, usam mau

calçado ou fazem esforços intensos durante as actividades de vida diária.

A podologia é um vasto e complexo campo da Medicina que abrange múltiplas especialidades tais como Pediatras (nas malformações congénitas do pé ou problemas estáticos na infância), Neurologistas, Reumatologistas, Dermatologistas (nos problemas cutâneos e ungueais), Medicina Desportiva ou Ortopedistas e Fisiatras (nos traumatismos) ou até Cardiologistas ou Cirurgiões Vasculares (no pé vascular).

O pé doloroso é um desafio clínico, dada a sua complexidade, frequente confusão com outras situações clínicas e ausência de testes de diagnóstico precisos. A podalgia pode ter origem no pé, nomeadamente nos ossos, articulações, tecidos moles periarticulares (pele, tecido subcutâneo, fascia plantar, tendões e bolsas), nervos ou sistema vascular periférico, ou então ser referida da coluna lombar ou joelhos. Para se identificarem as diversas identidades patológicas é necessário uma história clínica e um exame objectivo cuidadosos combinados com um bom conhecimento anatómico do pé e complementados por alguns exames radiológicos e laboratoriais. A classificação do pé doloroso é

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

** Especialista de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

baseada no local de origem da dor e no local de maior intensidade. O tratamento médico conservador adequado a cada situação produz geralmente uma resposta clínica satisfatória no entanto os diversos intervenientes têm momentos preciosos e já consensuais de intervenção.

A.2 – ANATOMIA DO PÉ²

Todas as estruturas do pé são passíveis de doença ou dor. Apenas com um bom conhecimento anatómico do pé se pode chegar ao diagnóstico correcto e à terapêutica adequada das diversas situações patológicas que o podem afectar.

A articulação tibiotársica é uma articulação troclear muito móvel (permite orientar o pé em flexão dorsal ou flexão plantar) e sólida (assegurado pelos ligamentos laterais internos e externos), capaz de suportar o peso corporal. É formada pelas extremidades inferiores da tibia (maléolo interno) e do perónio (maléolo externo) e pelo astrágalo.

O pé situa-se na extremidade do membro inferior, abaixo do tornozelo e geralmente é constituído por 26 ossos que se subdividem em 3 regiões: tarso (composto pelos ossos astrágalo, calcâneo, cubóide, escafoide e 1.º, 2.º, 3.º cuneiformes), metatarso (composto por 5 metatarsos), falanges (3 por cada dedo excepto no 1.º dedo). (Fig.1).

Os 5 grupos de articulações do pé são: articulação sub-astragalina (dupla articulação entre o astrágalo e o calcâneo), a articulação de Chopart ou médio-társica (formada por duas articulações: astrágalo-escafoideia e calcâneo-cubóideia e permite os movimentos de torção do pé), a articulação de Lisfranc ou tarso-metatarsica (dotada de escassa mobilidade, permite realizar os movimentos de flexão, de extensão e lateral do ante-pé em relação ao calcânhar) e as articulações metatarso-falângicas e interfalângicas (permitindo os movimentos de extensão-flexão dos dedos).

No pé inserem-se os músculos da perna ou músculos extrínsecos do pé (anteriores externos e posteriores da perna), e os músculos intrínse-

cos do pé (dorsais, plantares internos, médios e externos, interósseos) que perfazem no total 38 músculos.

Existem 3 bainhas fibrosas (ligamento anular anterior, externo, interno) que têm o papel de induzir uma reflexão dos músculos.

A inervação do pé é assegurada por 2 ramos terminais do nervo ciático (nervo peroneal comum que se subdivide em peroneal superficial e profundo; nervo tibial posterior que se subdivide em plantar interno e externo).

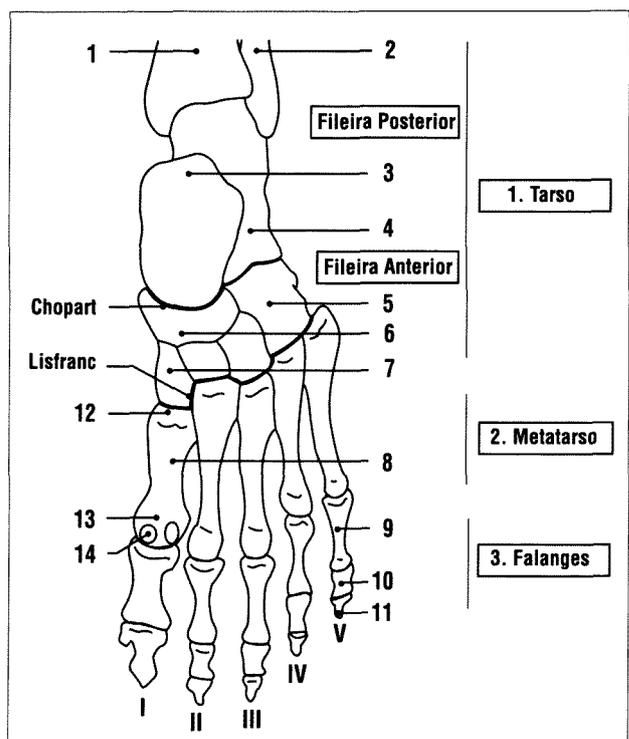


Fig. 1 – Esqueleto do pé (Adaptado do livro *Podologie, Notions biomécaniques*)

1. Tibia 2. Perónio 3. Astrágalo 4. Calcâneo 5. Cubóide 6. Escafoide 7. Cuneiformes 8. Metatarsos 9. 1.ª Falange 10. 2.ª Falange 11. 3.ª Falange 12. Base 13. Cabeça 14. Sésamoides

A.3 – BIOMECÂNICA DO PÉ

A biomecânica do pé é complexa e controversa. O pé não se limita a sustentar o corpo na posição vertical. A sua vascularização, inervação e estrutura osteoarticular sólida, estável e flexível conferem-lhe funções fisiológicas (bomba sanguínea – os movimentos do pé e tibio-társica provocam um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo³, recolha e transmissão de informações sensitivas ao SNC), e permitem-lhe uma excepcional adap-

tação a toda a situação de equilíbrio estático (repartição de forças base de sustentação) ou dinâmico (marcha, propulsão, equilíbrio ou amortização de forças).²⁻⁴

MOVIMENTOS DO PÉ

Existem dois tipos de movimentos do pé: os elementares (efectuam-se em relação ao eixo transversal-flexão, extensão/eixo vertical- abdução, adução/eixo antero-posterior-supinação, pronação) e os complexos (varismo- adução + supinação; valgismo-abdução + pronação; inversão-varismo + flexão plantar; eversão - valgismo + flexão dorsal)².

PODOGRAMA DE IMPRESSÃO PLANTAR DO PÉ ESTÁTICO E DINÂMICO

O apoio plantar quer na posição estática quer em movimento (Fig. 2) é estudado através dum podograma com impressão plantar. É um exame facilmente reproduzível, dando uma boa indicação do apoio plantar e de eventuais hiperpressões anormais localizadas. O podograma é um exame em carga efectuado colocando o indivíduo descalço em apoio bi-podal sobre um podoscópio e fornece uma impressão plantar, isto é uma imagem imediata do pé em contacto com o solo durante o passo, com a ajuda duma técnica manual com tinta ou por novas técnicas informatizadas por captadores plantares.

O apoio plantar de tipo clássico é menos frequente (29,5%) e a repercussão deste tipo de apoio plantar resulta numa certa tendência em evoluir para o pé plano (a maioria dos Africanos têm o pé plano), sobretudo quando o pé é do tipo grego.

A.4 – HISTÓRIA CLÍNICA

Uma colheita metódica e minuciosa da história clínica e um bom exame objectivo é o método mais adaptado para se chegar a um diagnóstico podológico preciso.

Numa história clínica podológica é importante precisar⁵:

A) Idade de aparecimento dos primeiros sintomas;

B) Localização - a podalgia é classificada com base em critérios anatómicos; talalgia (dor no calcanhar), tarsalgia (dor no tarso), plantalgia (dor na planta do pé), metatarsalgia (dor no metatarso), dores plantares ou dorsais do pé (dor nos dedos ou sésamoides);

Envolvimento (bilateral ou não; simétrico ou não); Modo de início (súbito ou não) e de evolução (por surtos, contínuo-saltitante, aditivo);

Ritmo das queixas (mecânico, inflamatório);

E) Circunstâncias de início e de exacerbação dos sintomas (ex. uso de novo par de sapatos, traumatismo, repouso, posição do pé, marcha);

F) Contexto patológico (Patologia Reumatológica conhecida, antecedentes médico-cirúrgicos, antecedentes familiares);

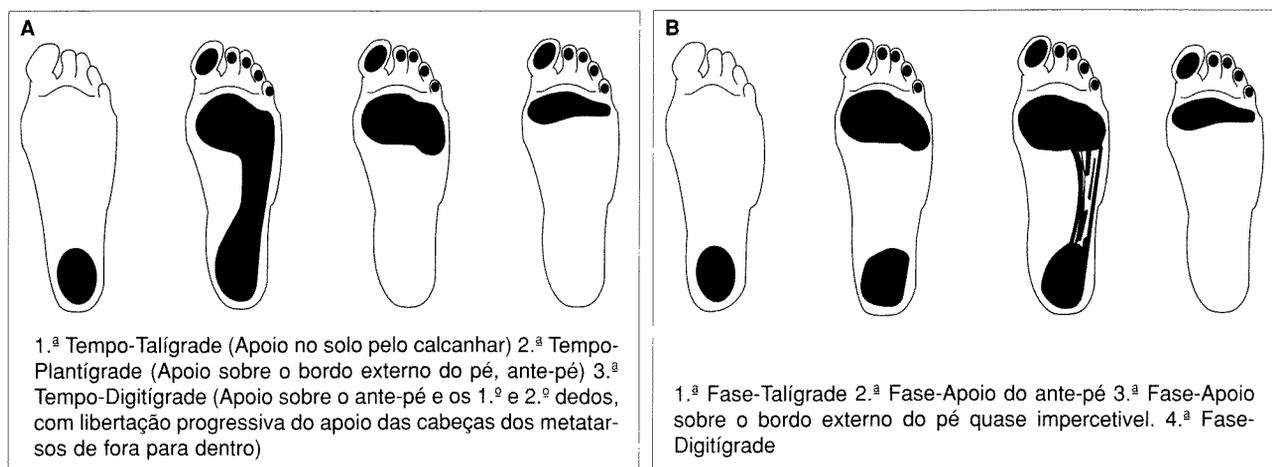


Fig. 2 - Podograma com impressão plantar em movimento.² [Adaptado da revista *Acta Reuma. Port.*, Considerações sobre biomecânica do pé, 1984, IX (1)]. Existem dois tipos: A. Apoio plantar do tipo clássico (29,5%) B. Apoio plantar de LeLièvre (70,5%)

G) Terapêuticas efectuadas e seus efeitos tanto em termos de melhoria, como de agravamento ou desencadear dos sintomas: medicamentos (ex.: fluoroquinolonas nas tendinites e roturas do tendão de Aquiles⁶⁻⁷⁻⁸), fisioterapia, ortóteses;

H) Relação podalgia/sapato (influência das queixas com o tipo de sapatos, altura dos saltos, largura da base anterior, deformações do calçado);

I) Tipo de actividades realizadas (actividade profissional, prática de desporto, condução de automóveis);

J) Perímetro de marcha (indolor ou com dor);

L) Repercussão da podalgia nas actividades de vida diária (os doentes com podalgia necessitam de dar um maior número de passos, demorando mais tempo a percorrer a mesma distância, e apresentando maior incapacidade nas actividades de vida diária relacionadas com a deambulação e o ortostatismo¹⁻¹⁰).

Os principais motivos de consulta em Podologia são a dor, os problemas na marcha, as deformações, os problemas tróficos e as lesões dermatológicas.

DOR

É o motivo de consulta mais frequente em podologia. Deve ser bem caracterizada, salientando-se a localização da dor como um bom critério de orientação diagnóstica (existem causas preferenciais de talalgias ou metatarsalgias).

Embora o envolvimento do pé possa constituir um factor de orientação diagnóstica precoce (ex: talalgias nas espondilartropatias, artrite da 1.^a metatarso-falângica na patologia microcristalina), na maioria das situações reumatológicas a podalgia surge num estágio tardio.

Um questionário preciso sobre as características da dor pode não só contribuir para uma precisão diagnóstica como fundamentar um instrumento válido de avaliação da repercussão funcional que esta acarreta.

Na Artrite Reumatóide, o Índice Funcional do Pé é um instrumento seguro e validado para a medição da podalgia e da incapacidade funcional que esta acarreta.

Deve-se ter em atenção e valorizar, toda a dor no pé cuja causa não é evidente. Pelo contrário não é

preocupante a podalgia compreensível, como a causada pelo uso de sapatos novos ou aparecendo na sequência de um esforço não habitual.

PROBLEMAS NA MARCHA

A marcha penosa e claudicante pode traduzir o início duma focalização ao pé de uma doença sistémica ou relacionar-se com um problema estático.

O uso de calçado com deterioração anormal em varismo ou valgismo, e uma instabilidade da tibiotársica aumentam o desequilíbrio na marcha e a tendência para entorses.

DEFORMAÇÕES

As causas de deformação dos pés variam consoante a idade do doente; nos recém-nascidos as deformações devem-se a malformações e malposições, nos adultos deve-se na maioria das vezes á má adaptação do pé ao sapato de série.

A.5 – EXAME OBJECTIVO

O exame objectivo do pé compreende 4 etapas⁵: exame dos pés descalços em carga (com uma exploração podoscópica, análise da impressão plantar estática e dinâmica, estudo funcional da marcha), exame dos pés em descarga (com o pé na mão) e um exame dos pés calçados (há quem defenda que se deve começar o exame objectivo pela marcha com o calçado que o doente habitualmente usa – no momento da marcação da consulta, avisar o doente para trazer os sapatos de uso diário) e por fim a observação do calçado. Deve ser avaliada a presença de tumefacção, deformidades ou alterações cutâneas. É importante avaliar a postura e a marcha do doente, uma vez que podem justificar só por si dor no pé (ex. hiperlordose lombar, flexão e rotação da anca, joelho valgo ou desigualdade do comprimento dos membros inferiores, perda de ritmo normal do apoio). O exame inclui a avaliação neurológica do pé, compreendendo a avaliação da força muscular, a análise da sensibilidade e exploração dos reflexos osteotendinosos.

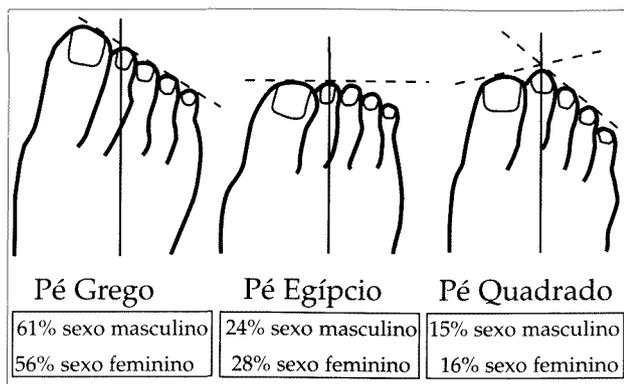


Fig. 3 – Formas dos dedos segundo Braun e Pasquin.

5.1 EXAME DOS PÉS EM CARGA (INSPECÇÃO)²

1- Avaliação do alinhamento “calcanhar - tibiotársica – joelho – bacia – coluna”.

Permite detectar uma alteração da estática raquidiana, um encurtamento dum membro inferior ou um desalinhamento fémuro-tibial (genu valgum, genu varum)

2- Observação dos pés (face plantar, posterior, dorsal, interna, externa).

A face plantar é avaliada pelo podoscópio e permite classificar o tipo de apoio: apoio plantar (normal, cavo, plano), apoio anterior (normal, ante-pé plano, ante-pé cavo, ante-pé inverso, presença de calosidades), apoio sobre o calcanhar (normal, alargado, apoio interno ou externo).

Na face posterior é possível avaliar: a posição da perna em relação ao calcanhar (posição fisiológica - 5.º em valgismo; calcâneo valgus - calcanhar desviado para fora em relação á perna com um ângulo > 5.º; calcâneo varus - calcanhar está desviado para dentro em relação á perna com um ângulo < 5.º), alterações do tendão de Aquiles (nódulos, espessamentos, bursites), goteiras maleolares (presença ou não de tumefacções)

A observação da face dorsal permite classificar o pé em função de: comprimento do 1.º e 2.º dedo (pé Egípcio - 1.º dedo dominante, pé Quadrado - 1 e 2.º dedos com o mesmo tamanho, pé Grego - 2.º dedo dominante) (Fig. 3); tipo de pé (longo e estreito, largo e pequeno); orientação do pé em relação aos eixos vertical e

antero-posterior (supinação, pronação); orientação do eixo do ante-pé em relação ao calcanhar (abductus, normal, adutus); deformações (hallux valgus, quintus varus, ante-pé triangular, tumefacções do espaço intermetatársico).

Na face interna avalia-se a arcada interna (côncava - pé cavo, descaída - pé plano), a face dorsal (deformações ao nível do topo da abóbada), o apoio global do pé (pé equino - todo o peso corporal é transmitido directamente ao calcanhar), o perfil do calcanhar (excessivo, insuficiente).

Observa-se na face externa o contorno do calcanhar, a face dorsal do pé e a cabeça e base do 5.º metatarso

3- Observação das posturas do pé em carga

Consoante o motivo de consulta deve-se pedir ao doente para efectuar alguns exercícios simples, como a marcha (avaliação dos tempos do passo - talígrade, plantígrade, digitígrade), apoio sobre os bordos internos e externos do pé, elevação sobre as pontas dos dedos e sobre os calcanhares, apoio bipodal e unipodal (alguns problemas estáticos corrigem-se na posição unipodal por simples contracção muscular ex: pé plano valgo, joelho valgo), acocoramento.

Deve-se reavaliar as posturas após ensaios de correcção com cunhas e ortóteses.

Deve-se medir o desnível entre o ante-pé e o calcanhar e a extensão passiva dos dedos.

5.2 EXAME DOS PÉS EM DESCARGA

Orientado por um interrogatório, o exame dos pés em descarga efectua-se em decúbito dorsal e ventral.

a) Inspeção atenta dos pés (pesquisando a presença de deformações, lesões cutâneas, onicopatias, movimentos anormais, atitude espontânea do pé em repouso);

b) Exploração vascular (palpação arterial e pesquisa de varizes);

c) Exame neurológico (tónus, movimentos activos, sensibilidade, reflexos, sinal Tinel);

- d) Exploração tendino-muscular e aponevrótica;
- e) Exploração osteoarticular (avaliação articular dos metatarsos, espaços intermetatársicos e calcâneo – pesquisa de pontos dolorosos).

5.3 EXAME DOS PÉS CALÇADOS

É importante avaliar o pé munido de sapatos, uma vez que este melhora ou agrava as alterações observadas na marcha.

5.4 OBSERVAÇÃO DO CALÇADO¹⁰

Deve-se avaliar separadamente os sapatos e as ortóteses plantares.

Nos sapatos (Fig. 4) deve-se avaliar a sola (o desgaste habitual é antero-interno, uma vez que o passo termina pelo apoio plantar do 1.º dedo; em situações de pronação do ante-pé o desgaste antero-interno é mais acentuado), o tacão (o desgaste do tacão faz-se sobre o bordo postero-externo, no valgismo observa-se um desgaste do tacão mais postero-interno), o contraforte (deformação externa ocorre no varismo) (Fig. 5), a gáspea (parte dianteira do calçado), a ponta do sapato e no interior do sapato a impressão do pé. A observação da gáspea é mais importante que as clássicas e inconstantes (estato-dinâmica) deformações do contraforte.

A ortótese fornece-nos informações suplementares. Devem ser avaliadas as características da ortótese (simetria, inteira ou incompleta, consistência, localização, altura) os objetivos da sua eficácia (efeito antálgico, corrector ou paliativo, facilitar o uso do calçado, redução da deformidade do sapato) e sua tolerância.

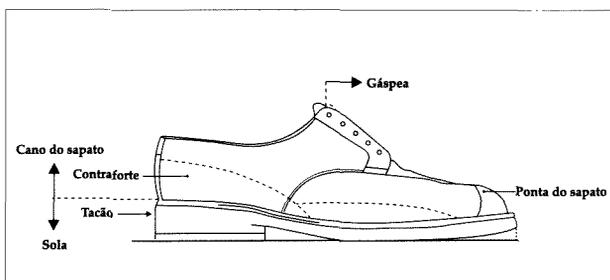


Fig. 4 – Sapato (sola, tacão, contraforte, gáspea). (Adaptado do livro *Podologie, Initiation à calcéologie*).

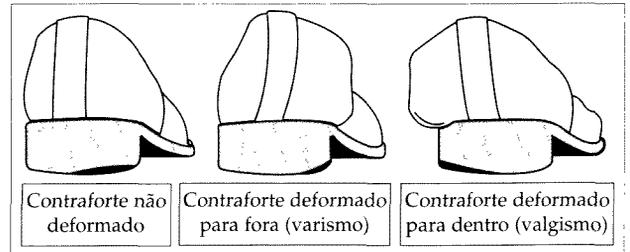


Fig. 5 – Uso do sapato direito (face posterior). Adaptado do livro *Podologie, Exame clinique*.

B) CAUSAS DE PÉ DOLOROSO

B. 1. PROBLEMAS ESTATODINÂMICOS

1.1 PROBLEMAS ESTATO-DINÂMICOS DO ANTE-PÉ

1.2 PROBLEMAS ESTATO-DINÂMICOS DO CALCANHAR

B. 2. PÉ REUMATÓIDE

B. 3. PÉ NAS ESPONDILARTROPATIAS

B. 4. PÉ NA PATOLOGIA MICROCRISTALINA

B. 5. ALGONEURODISTROFIA DO PÉ

B. 6. SÍNDROMES CANALARES

A metatarsalgia é um síndrome doloroso do ante-pé. É um termo reumatológico incorrecto, mas ainda usado pela tradição, uma vez que não se trata de um diagnóstico anatómico. Nesta definição excluem-se as alterações estato-dinâmicas com origem inflamatória, pseudo-inflamatória (algoneurodistrofia, fractura de fadiga), séptica ou tumoral. As metatarsalgias podem abranger toda a superfície plantar do ante-pé (metatarsalgias do ante-pé) ou abranger apenas uma ou mais articulações metatársicas (metatarsalgias comuns).

As metatarsalgias devem-se essencialmente a um defeito estrutural do pé. Uma grande variedade de quadros clínicos dão lugar às metatarsalgias, como é referido em seguida.

As alterações biomecânicas dos pés secundárias ao pé plano (doença que se define pela diminuição da altura da abóbada plantar) e pé cavo (situação em que há aumento anormal da altura da abóbada plantar), o desequilíbrio muscular, a atrofia da almofada plantar, o uso calçado inapropriado (gáspea e ponta do sapato estreitos) o hallux valgus ou rigidus, as calosidades plantares (hiperqueratose em zonas de compressão - tecido falsamente protector, morto e insensível que funciona como um corpo estranho que induz a isquémia tecidual

sub e suprajacente e que quando retirada alivia a dor mas não trata a causa), as bursites (ex. síndrome doloroso do 2.º espaço metatársico responde eficazmente a uma infiltração com corticosteróides; pode estar associado ao síndrome de Morton com a compressão do 2.º nervo digital comum plantar).

As metatarsalgias de etiologia óssea são: osteomielite, necrose asséptica (ex. Doença de Freiberg – osteonecrose da cabeça do 2.º metatarso, surge geralmente entre os 12 e os 15 anos de idade; é autolimitado e com resolução do quadro após a revascularização do núcleo de ossificação, facilitada com uma ortótese de descarga), neoplasia, fractura de fadiga do 2.º e 3.º metatarsos ou sesamoidite (dor na face plantar da cabeça do 1.º metatarso quando o metatarso forma um ângulo com o solo de 25°).¹¹

Outro factor de agravamento é o sapato, uma ortótese que poderá ser uma estrutura de repressão. Mesmo nos nossos dias os pés continuam a não ser poupados apesar dos saltos baixos (70% dos conflitos são entre o ante-pé e a largura do sapato) resultado duma manufatura de sapatos “standart” com apenas uma única relação largura/comprimento.

Metatarsalgias do ante-pé

a) Defeitos estruturais do pé no plano horizontal (hallux-valgus, hallux-rigidus)

Para haver uma boa adaptabilidade do pé ao solo, o esqueleto do ante-pé normal de face deve apresentar um arco perfeito de Jean Lelievre (desenha uma parábola harmoniosa da 2.ª a 5.ª falange), um 1.º dedo mais curto fazendo um varus fisiológico do 1.º dedo e um ângulo de abertura dos cinco metatarsos de 30°⁴ (Fig. 6).

Observa-se com frequência uma má adaptação do pé ao sapato de série devido a diferentes ângulos de abertura. Devido ao conseqüente conflito entre o ante-pé e o sapato surge patologia por fricção e microtraumatismos repetidos. O ante-pé ancestral é uma deformação que atinge 1/6 da população e caracteriza-se por um 1.º metatarso curto e que quando associado a outros factores (ex. 2.º metatarso longo) pode causar conseqüências nefastas, como uma laxidão ligamentar de todas as estruturas e a formação dum ante-pé redondo e triangular de Wallet (compos-

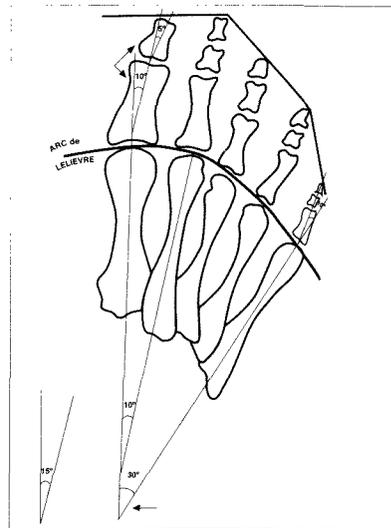


Fig. 6 – Esquema das principais características do ante-pé. (Adaptado da *Revue de Rhumatisme, Troubles statodynamiques, douleurs, lésions et déformations de l'avant-pied de l'adulte*).

to por hallux valgus, quintus varus e elevação do 2.º e 3.º dedos em forma de garra) (Fig. 7).

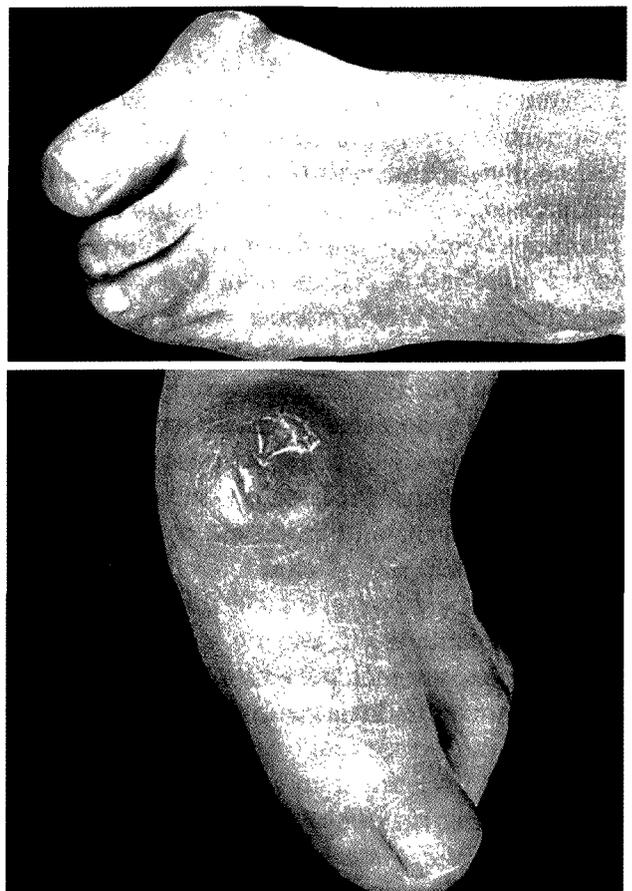


Fig. 7 – Ante-pé redondo e triangular de Wallet.

a.1) Hallux valgus²⁻¹¹⁻¹²

É uma situação clínica muito frequente em qualquer idade, mas sobretudo entre a 3.ª e 4.ª décadas, e na mulher. Caracteriza-se por uma abdução do 1.º

metatarso e adução da 1.^a e 2.^a falanges. A causa mais frequente é uma alteração estática, seguido das causas traumáticas, congénitas, neurológicas e inflamatórias. Os motivos de consulta são a dor (secundário a irritação do nervo, distensão ligamentar, artrose 2.^a), a dificuldade em calçar e a alteração estética. Existem vários factores predisponentes

1. 1.^o metatarso curto e varo
2. metatarsos hiper móveis e com abertura global abusiva
3. halomegalia – 2.^o metatarso longo (pé hiper-egípcio – os metatarsos são ancestrais o que predispõe ao valgismo)
4. Inclinação excessiva da interlinha cuneo-metatarsica
5. Sapatos muito estreitos, altos e justos.
6. Hiperlaxidão ligamentar e vascular, agravado pela obesidade
7. Luxação dos sesamóides para fora

Uma abordagem conservadora inicial consiste em aconselhar calçado largo, se necessário assimétrico ou a realização de artifícios de sapataria com a formação de nichos para a calosidade óssea, ou o uso de talonetes. As ortóteses plantares têm um papel semi-preventivo, aliviando um hallux-valgus moderado.

Em casos de deformidades marcadas ou hallux-valgus dolorosos e incompatíveis com o calçado é necessário recorrer-se à correcção cirúrgica. Existem mais de cem técnicas descritas (transposições de tendões, ressecções ósseas, osteotomias metatarsicas, próteses ou artrodeses), mas actualmente a mais utilizada é a osteotomia (1.^a metatarso-falangica). A cinesioterapia pós-cirúrgica é indispensável e é facilitada pelo uso de ortóteses plantares. O uso de sapatos de série deve ser feito em média 2 meses após a cirurgia.

Deve ser evitada a cirurgia com objectivos estéticos.

a.2) Hallux rigidus²⁻¹¹⁻¹²

É uma artrose da 1.^a articulação metatarso-falângica com ou sem desvio do dedo. Clinicamente caracteriza-se por uma dor local na última fase do passo e posteriormente pela perda de flexão dorsal acima de 20.^o em relação ao solo. O hallux rigidus é secundário a uma modificação estrutural da cabeça do 1.^o metatarso de origem variável: congénita,

reumatisal, gota úrica, fractura, necrose avascular, cirurgia. Também os microtraumatismos repetidos, o pé egípcio ou quadrado e as alterações estáticas são factores de agravamento.

O tratamento médico é sintomático e consiste no repouso, calor húmido, mobilizações diárias precisas, anti-inflamatórios não esteróides e infiltrações com corticosteróides entre as superfícies ósseas e não intra-articulares (bom efeito antálgico). O calçado fisiológico e as ortóteses plantares adaptadas (barra retrocapital) favorecem o apoio do dedo.

Em casos de dores persistentes durante a marcha e uso de sapatos, deve-se recorrer à cirurgia: artroplastia ou artrodese em posição fisiológica.

As anquiloses em ligeiro valgus ou flexão dorsal do 1.^o dedo são bem tolerados, não necessitando de tratamentos, excepto conselhos de calçado e ortóteses.

b) Defeitos estruturais do pé no plano vertical (pé plano, pé cavo)¹²

O esqueleto do ante-pé de perfil deve fazer um ângulo de “ataque” dos metatarsos em relação ao solo 17.^o e 22.^o (se este ângulo for menor favorece o aparecimento de metatarsalgias estáticas) e um ângulo formado pela bissetriz do astrágalo ao eixo do 1.^o metatarso que faz com o solo 18.^o a 22.^o e a linha que passa pela extremidade inferior do calcâneo e posterior do astrágalo deve ser de 125.^o - ângulo Djian-Annonien (DA) (Fig. 16). As deformações do ante-pé de perfil em ortostatismo são o *pé plano* quando o ângulo de DA > 130.^o e o *pé cavo* quando o ângulo de DA < 120.^o (secundário à verticalização dominante do metatarso em relação ao calcâneo).¹³ As Metatarsalgias do ante-pé podem estar presentes quer no pé plano quer no pé cavo, mas são mais intensas nos pés planos ancestrais.

b.1) Pé plano

O pé plano é geralmente assintomático, mas pode ser causa dum cansaço muscular e mialgia ao fim de muitas horas em ortostatismo ou de marcha. Os principais factores desencadeantes de plantalgias nos pés planos são uma actividade física pouco usual para o doente, aumento de peso, uso de calçado defeituoso. O pé plano é congénito ou adquiri-

do. A incidência da deformidade em pé plano é maior na raça negra.

São causas congénitas as alterações do escafóide e sinostoses dos ossos (astrágalo-calcanéana interna). As causas adquiridas do pé plano incluem as alterações músculo-ligamentares (síndromas de hiper mobilidade, alterações endócrinas, doença do colagénio), alterações neuro-musculares (miopatias, sequelas de poliomielite, rotura do tendão tibial posterior) ou alterações ósseas (traumática, artrite reumatóide, iatrogénico).

O pé plano assintomático não tem indicação terapêutica. Apenas pés planos dolorosos e com incapacidade funcional devem ser tratados.

O tratamento médico do pé plano deve associar a correcção dos factores de agravamento pela cinesioterapia (objectivo de aumentar a flexibilidade articular e a tonificação muscular), ao uso de ortóteses plantares (suporte em arco de polietileno e esponja nos casos ligeiros; nos casos mais graves suporte de plástico duro) e de sapatos com contrafortes duros e ante-pé flexível. Geralmente estas medidas produzem um alívio sintomático. A artródese ou a recessão de barras ósseas está indicada em situações de persistência de dores severas ou incapacidade funcional marcada. Os resultados cirúrgicos nem sempre são previsíveis, obrigando a períodos de baixa em média de 6 meses e por vezes a uma reorientação profissional.

b.2) Pé cavo

O pé cavo é geralmente uma situação hereditária e assintomática. Podem ser causa de pé cavo alterações extrínsecas (calos secundários a fracturas, retracções por queimaduras, agressão do calçado), alterações intrínsecas (perda de equilíbrio dos músculos de tracção do pé) e alterações neurológicas (polineuropatia, poliomielite, miopatias, síndromas piramidais e extrapiramidais).

Apenas os pés cavos sintomáticos devem beneficiar de tratamento. Em caso de dor (metatarsalgias ou talalgias) ou deformações importantes (ex. associado a dedos em garra), pode ser eficaz a cinesioterapia (exercícios de estiramento dos músculos extensores dos dedos), os

cuidados de manicura, conselhos de calçado (desnívelação), ortóteses plantares (estrutura posterior estabilizante, correctora do tacão e indutora de pronação indicado nas crianças, barra metatarsica retrocapital que apesar de elevar o leque dos metatarsos aumenta a abertura dos mesmos). Deve também ser aconselhada a marcha em solos lisos. O tratamento cirúrgico está indicado apenas nas deformações importantes ou evolutivas ou nas dores resistentes aos tratamentos conservadores. O método cirúrgico depende do grau de reductibilidade: cirurgias músculo-ligamentares ou ósseas (tarsectomia, metatarsectomia ou dupla artródese do pé cavo).

Metatarsalgias comuns

A superfície plantar dos 5 metatarsos podem ser causa de dor numa forma isolada ou combinada. As metatarsalgias simples mais comuns são as do 2.º metatarso (secundário á geometria ancestral do ante-pé) e do 4.º metatarso (ocorre no pé cavo ou pé cavo hipócrito). As metatarsalgias compostas associam o 1.º e o 5.º metatarso, o 2.º e o 3.º metatarso ou os 3 metatarsos.

O tratamento com ortóteses plantares e dos dedos são eficazes. Estão contra-indicadas as infiltrações com corticosteróides nas metatarsalgias da 2.ª cabeça, uma vez que causam laxidão ligamentar com consequente evolução rápida para a luxação.

1.2 PROBLEMAS ESTATO-DINÂMICOS DO CALCANHAR

A avaliação do retro-pé faz-se com o doente em ortostatismo, o que permite observar o valgismo fisiológico em relação á perna. Em caso de dor uma avaliação mais precisa requer uma radiografia da tibiotársica antero-posterior e de perfil em carga. Os problemas estato-dinâmicos mais frequentes são: calcâneo valgo, calcâneo varo e as talalgias mecânicas.

Calcâneo valgo

O valgismo do calcâneo superior a 10º geralmente é bilateral e associado a outros proble-

mas estáticos. É uma situação frequente nas crianças mas nos casos idiopáticos a evolução é favorável.

A redução do hipervalgismo é favorecido por bons sapatos com altos (1 a 2cm) contrafortes laterais. Por vezes é necessário associar ortóteses plantares com uma cunha supinadora posterior.

Calcâneo varo

O calcâneo varo define-se por um ângulo calcâneo-perna $<5^\circ$.

É uma situação mais rara e de pior prognóstico comparativamente ao calcâneo valgo. Entre as causas mais comuns temos o pé cavo e o tendão de Aquiles curto.

O tratamento consiste no aconselhamento de bom calçado, uso de ortóteses plantares ou cunhas pronadoras posteriores e de um programa de Medicina Física e de Reabilitação.

Talalgias mecânicas

Tal como o nome indica a talalgia mecânica resulta dum traumatismo dos tendões do calcâneo (tendão de Aquiles, tendão do músculo tibial posterior e dos músculos peroniais laterais) em doentes com problemas estáticos subjacentes, com conseqüente tendinite, tenossinovite, ruptura ou luxação do tendão envolvido. As talalgias classificam-se consoante a sua localização em talalgias posteriores, plantares ou difusas.

As *talalgias posteriores* têm diversas causas possíveis: entesopatias calcâneas posteriores (associado tipicamente às espondilartropatias), higroma e bursite calcânea posterior.

As abordagens terapêuticas possíveis abrangem medidas gerais e locais que são indicadas em função de cada doente em particular.

O repouso que consiste em evitar os movimentos que solicitem o tendão está indicado durante 1 a 3 semanas nas formas benignas ou durante 2 a 3 meses nas formas graves. Nas formas agudas o repouso deve ser completo. Os anti-inflamatórios orais nem sempre são eficazes, mas sobretudo no início recente e durante 1 a 3 semanas. As infiltrações de corticosteróides são controversos devido aos riscos que comportam e a sua indicação é feita para as peri-tendinites inflamatórias com bons resulta-

dos mas passageiros. Os tratamentos físicos como a crioterapia (efeito analgésico passageiro), as ionizações, os ultra-sons e o laser a CO_2 são frequentemente prescritos com alguma melhoria clínica. Deve-se aconselhar o uso de sapatos com tacões baixos e a uma talonete macia localizada ao tendão.

A principal causa de *talalgias plantar* é a fascíte plantar, geralmente secundária a micro-traumatismos repetidos com sofrimento dos tecidos moles que se inserem ao calcâneo. A dor é mais intensa após períodos de imobilização e melhora com a marcha. O tratamento duma talalgia plantar deve associar o repouso durante alguns dias ao uso de ortóteses plantares (10 a 20 mm de espessura, em bisel e de látex) correctoras do problema estático e uma talonete posterior. Os sapatos devem ser de salto baixo e largo. As massagens locais e a fisioterapia podem aliviar. É importante evitar os factores de agravamento como a obesidade, o ortostatismo prolongado e a insuficiência venosa. Nos casos hiperálgicos e quando as medidas conservadoras falham deve-se fazer uma infiltração com corticosteróides após uma anestesia do nervo tibial posterior. A injeção com corticosteróides embora seja útil na terapêutica da fascíte plantar (95% das infiltrações com corticosteróides induz um alívio da talalgia em poucos dias, no entanto na maioria não é permanente¹⁴), parece predispor à atrofia da almofada plantar e à rutura da fascia plantar nos doentes mais idosos e com excesso de peso. A radioterapia em doses anti-inflamatórias está apenas indicada em pessoas mais idosas devido ao risco oncogénico cutâneo. A cirurgia ao esporão do calcâneo na fascíte plantar refractária raramente está indicada.

As talalgias difusas resultam duma tensão permanente do sistema aquilo-calcâneo-plantar secundário a pé plano. Também podem ser causa de talalgias difusas as fractura de fadiga do calcâneo, certas doenças inflamatórias (SPA) ou metabólicas (gota).

Nota do Editor:

A Bibliografia será publicada com a parte II deste artigo, no próximo número da Acta

DEMISSÃO NA DIRECÇÃO DA S.P.R.

Em carta dirigida ao Presidente da Mesa da Assembleia Geral, datada de 12 de Janeiro de 2000, o Dr. José Alberto Quintal de Freitas solicitou demissão do cargo de vogal das Ilhas na Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, por motivos pessoais.

O pedido foi aceite.

BOLSAS

EULAR RHEUMATOLOGISTS IN TRAINING

(EULAR Standing Committee for Education and Training)

O programa EURORITS foi estabelecido para promover a interacção entre jovens reumatologistas de diferentes países europeus e aumentar o seu conhecimento e experiência na reumatologia praticada através da Europa.

Com este objectivo, o programa EURORITS ajuda a organizar visitas de uma a duas semanas a centros localizados em outros países europeus, podendo oferecer suporte financeiro para a viagem. Estas visitas poderão fazer-se ao centro da sua escolha e dispomos de lista de centros disponíveis para este fim.

Se frequenta o Internato de Reumatologia ou é um reumatologista jovem e gostaria de se candidatar a uma bolsa para deslocação, poderá obter formulários e informações adicionais no seguinte endereço:

Mrs Joanna Parsons, Secretary
European Rheumatologists in Training
Duke of Cornwall Rheumatology Unit
Royal Cornwall Hospital (City)
Truro TR1 2HZ. U.K. Fax: 00.44.1872. 222857

7.º CONGRESSO BIENAL DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE TERAPÊUTICAS REUMATOLÓGICAS

Data: 2 a 5 de Abril de 2000

Local: Lisboa, Hotel Estoril Sol

Organização: ISRT

Secretariado: ISRT – Tm: 91.9236119

www.ISRT-rheuma.org

- Osteoartrose
- Controlo da Dor
- Osteoporose
- Artrite Reumatóide
- Novas Terapêuticas

XX JORNADAS DE ACTUALIZAÇÃO E AVANÇOS EM REUMATOLOGIA PARA CLÍNICOS GERAIS

XIX JORNADAS LUSO-FRANCESAS DE REUMATOLOGIA

Data: 6 e 7 de Abril de 2000

Local: Porto, Hotel Ipanema Park

Secretariado: Dr. Pedro de Moura Reis

Departamento Médico de Congressos.

Tel.: 21.7951153; Fax: 21.7951118

Email:prismedica@prismedica.pt

- Lombalgia Crónica Comum
- Terapêuticas em Reumatologia:
 - A Osteoporose
 - A Osteoartrose
 - A Espondilite Anquilosante
 - A Artrite Reumatóide
- Lúpus Eritematoso Sistémico

XVII JOGOS MÉDICOS NACIONAIS

“O Convívio no Desporto”

Data: 14 a 20 de Abril de 2000

Local: Tróia

Organização: Revista Portuguesa de Medicina Desportiva

Secretariado: XVII Jogos Médicos Nacionais -

Tel.: 21 357 66 31 (Só das 10 às 12 e das 15 às 17 horas)

Agenda Nacional

SIMPÓSIO IBERO-AMERICANO DE REUMATOLOGIA CIAR 2000

13.ªs Jornadas Reumatológicas de Lisboa

Data: 18 e 19 de Junho de 2000

Local: Hotel Altis. Lisboa.

Organização: CIAR

Secretariado: AdMedic Fax: 218820049.

E-mail admedia@mail.telepac.pt

- Artrite reumatóide
- Lupus eritematoso sistémico
- Vasculites e esclerose sistémica
- Osteoartrose
- Osteoporose
- Fibromialgia

XXI CURSO DE REUMATOLOGIA

Data: 6 e 7 de Outubro de 2000

Local: Hospitais da Universidade. Coimbra.

Organização: Serviço de Medicina III e Reumatologia. H.U.C.

Secretariado: Tel. 239.400439. Fax: 239.400491

3.ªs JORNADAS DE MEDICINA INTERNA DE COIMBRA

Data: 20 e 21 de Outubro de 2000

Local: Centro Hospitalar de Coimbra

Organização: Fórum de Medicina Interna de Coimbra

Secretariado: Hospital Geral do C.H.C. – Serviço de Medicina Interna - Tel. 239.800138; Fax: 239.800137

- Doenças Auto-imunes e Reumatismos
- Temas vários de Medicina Interna

Agenda Internacional

8th INTENSIVE APPLIED EPIDEMIOLOGY COURSE FOR RHEUMATOLOGISTS

Data: 6 a 10 de Março de 2000

Local: ARC Epidemiology Unit. University of Manchester.

Organização: British Society for Rheumatology

Secretariado: Fax: 00.44.161.2755043.

E-mail: Lisa@fs1.ser.man.ac.uk

XVII REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRITÂNICA DE REUMATOLOGIA

Data: 9 a 12 de Maio de 2000

Local: Brighton. Reino Unido.

Organização: British Society for Rheumatology.

Secretariado: Fax: 00.44.171.2423313.

E-mail: sophie@rheumatology.org.uk

9th APLAR CONGRESS OF RHEUMATOLOGY

Data: 21 a 26 de Maio de 2000.

Local: Pequim. China.

Organização: APLAR Secretariat. Chinese Medical Association.

Secretariado: Fax: 00.86.10.65123754.

E-mail: cmafrd@public3.bta.net.cn

9th INTERNATIONAL CONGRESS ON BEHCETS DISEASE

Data: 27 a 29 de Maio de 2000

Local: Seoul. Coreia do Sul.

Organização: Prof. Sungnack Lee. Seoul.

Secretariado: Fax: 00.82.331.2166031

E-mail: sungnack@madang.ajou.ac.kr

ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY

Data: 21 a 24 de Junho de 2000

Local: Nice. França.

Organização: Liga Europeia Contra o Reumatismo. EULAR..

Secretariado: Fax: 00.33.493 928338

E-mail: mbonino@nice-acropolis.com

Patologia Da Coluna



Feldene[®] PIROXICAM[®]

Toma Única Diária

RESPOSTA ENÉRGICA
PARA UMA
SITUAÇÃO DOLOROSA



Feldene[®] PIROXICAM[®] IM

P.V.P. Estado Utente
(IVA incluído)

(5 ampolas x 20mg/1ml) 945\$ 662/804\$ 283/141\$

RÁPIDO A DISPERSAR
RÁPIDO A ACTUAR

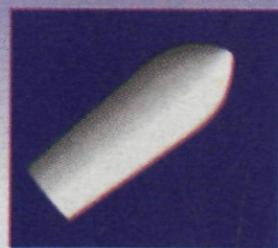


Feldene[®] PIROXICAM[®] 20 Comprimidos
Dispersíveis

P.V.P. Estado Utente
(IVA incluído)

(30 comp. disp x 20mg) 3.028\$ 2.120/2.574\$ 908/454\$

A ALTERNATIVA
À VIA ORAL



Feldene[®] PIROXICAM[®] Supositórios

P.V.P. Estado Utente
(IVA incluído)

(12 supositórios x 20mg) 1.552\$ 1.087/1.320\$ 465/232\$

MODO DE EMPREGO ABREVIADO

Indicações: Artrite reumatóide, osteoartrose, espondilite anquilosante, gota aguda, situações músculo-esqueléticas agudas, e crianças com diagnóstico confirmado de artrite crónica juvenil (Doença de Still). **Posologia:** Artrite reumatóide, osteoartrose e espondilite anquilosante - dose habitual de 20 mg uma vez ao dia no início e na terapêutica de manutenção. A utilização prolongada de doses iguais ou superiores a 30 mg por dia acarretam um risco de reacções adversas gastrointestinais. Gota aguda - 40 mg por dia em toma única ou em tomas divididas até ao máximo de 7 dias. Situações músculo-esqueléticas agudas - 40 mg por dia, em toma única ou em tomas divididas, durante os dois primeiros dias, 20 mg por dia nos restantes dias até perfazer 7 a 14 dias de tratamento. Artrite crónica juvenil em crianças com 6 ou mais anos de idade - Feldene comprimidos dispersíveis utilizando a seguinte posologia: peso inferior a 15 kg - 5 mg, 16 a 25 kg - 10 mg, 26 a 45 Kg - 15 mg, peso superior a 46 kg - 20 mg. **Contra-indicações:** Úlcera péptica activa ou história de ulceração recorrente. Hipersensibilidade ao Feldene, ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. Supositórios - doentes com história de lesões inflamatórias ou hemorragias do recto ou ânus. **Advertências:** Gravidez, lactação. Como acontece com outros AINEs, os doentes idosos devem ser sujeitos a vigilância apertada. **Precauções:** Disfunção renal significativa. Monitorizar doentes com terapêutica anticoagulante concomitante. Não se recomenda o uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. **Reacções Adversas:** Sintomas gastrointestinais: se ocorrer úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal, suspender a terapêutica com Feldene. Edema, principalmente do tornozelo e "Rash" cutâneo.



Laboratórios Pfizer, S.A.
Apartado 1402 - 1012 LISBOA CODEX

Para mais informações sobre o produto, é favor consultar o Modo de Emprego que será enviado a pedido.
Sede: Porto Zemouto, Coima Seixal • Capital Social: Escudos 850 000 000 • Conserv. Reg. Seixal - Matrícula NR 775

Normas de Publicação

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 incluem na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões e das 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:

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

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

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados para:
Editor

Acta Reumatológica Portuguesa
R. D. Estefânia, 177 - 1.º 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 dactilografado em folhas A-4, a dois espaços 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.

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

a) *Página título* (pág. 1)

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

b) *Resumo* (pág. 2)

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

c) *Palavras-chave* (pág. 2)

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

d) *Texto* (pág. 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, inclusivé, 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 6 primeiros seguidos de et al.

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

Revista

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

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

Capítulo de livro

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

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinadas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. 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 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1.º autor, o título breve do artigo e a indicação da parte superior da figura.

O total de quadros e figuras não deve ultrapassar os 8 para os artigos originais e os 4 para os casos clínicos. As figuras coloridas ou os quadros e figuras em excesso dos referidos poderão ser aceites para publicação, mas a expensas dos autores.

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 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: De cada artigo serão enviadas 20 separatas gratuitas aos autores. Caso desejem mais separatas os autores podem solicitá-las, a suas expensas, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:
Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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 ou 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 e interesses do copyright do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data _____

Nome (maiúsculas) _____

Assinatura _____

Instructions to Authors

The *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.

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

The acceptance of the 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
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.

Text should be typed double-spaced on only one side of A4 size paper sheets with 1-inch margins. All pages must be sequentially numbered. Manuscripts, tables and figures must be submitted in triplicate.

Manuscripts should be organized as explained below:

a) Title page (page 1)

Title; authors' 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.

b) Abstract (page 2)

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 (page 2)

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

d) Text (page 3 and following pages)

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

From the second page on all pages should have a sort 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 6 and add et al.

References of unpublished work or 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, 1993: 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 three copies of each figure. Figures should be professionally 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.

The total of figures should not exceed 8 for original articles and 4 for case reports. Coloured illustrations or excess figures may be published with costs charged to the author.

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.

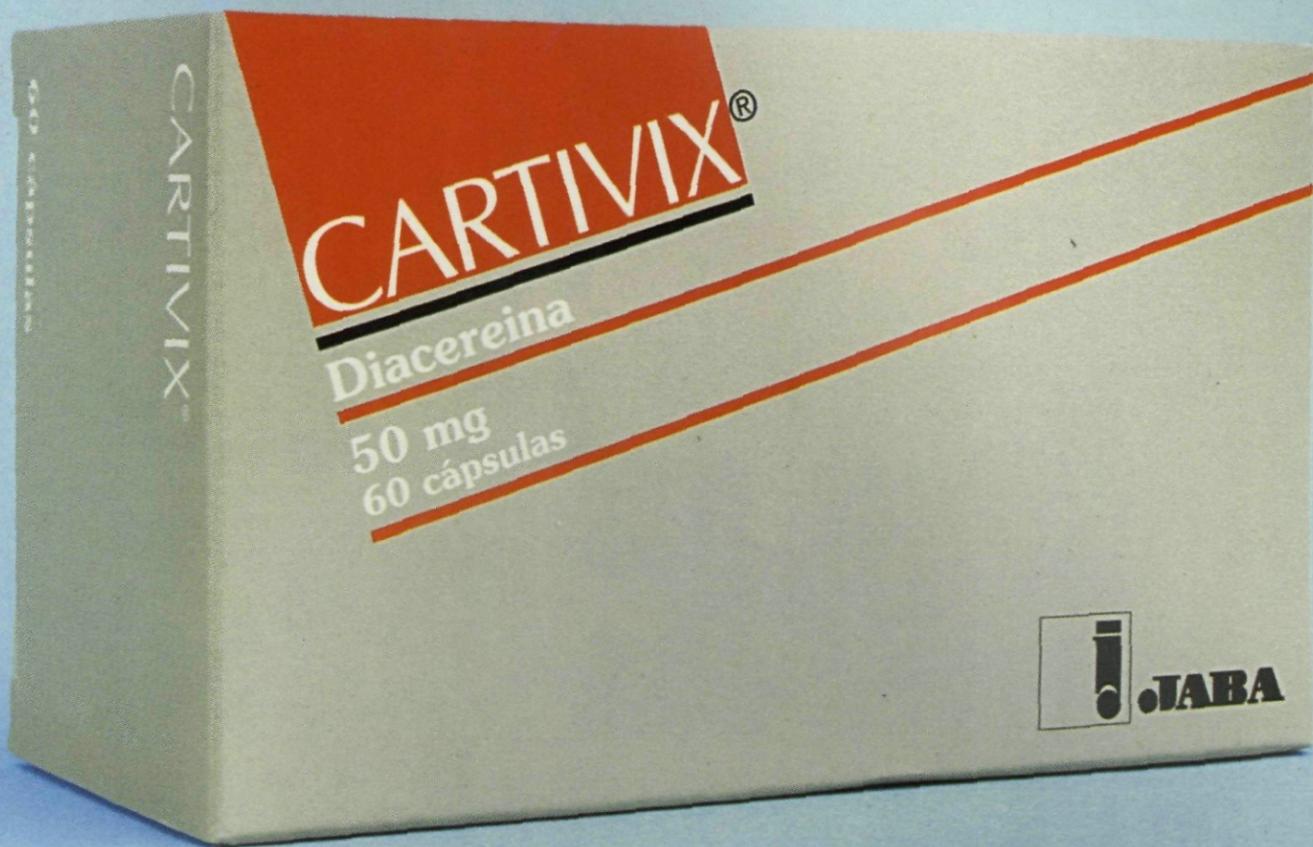
Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important and actual issues or comments on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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 can not exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent 20 offprints free of charge. Additional offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

Esta caixa pode não mudar o mundo, mas vai mudar a vida dos seus doentes.



Primeiro inibidor da interleuquina 1.

Com potencial para modificar a evolução da Artrose.⁽¹⁾

Cartivix. A última palavra no tratamento da Artrose.

DESIGNAÇÃO COMERCIAL DO MEDICAMENTO: CARTIVIX
COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA - Uma cápsula contém: Diacereina 50,0 mg. A diacereina é a forma acetilada do ácido carboxílico di-hidroxi-antraquinona de reína.
FORMA FARMACÉUTICA - Cápsulas
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Indicações terapêuticas - Tratamento das doenças articulares degenerativas (osteoartrose).
Posologia e modo de administração - Adultos - 1 cápsula de 50 mg de CARTIVIX, 2x/dia, por via oral, de manhã e à noite, após as refeições.
 A diacereina é um fármaco sintomático de acção lenta, recomendado no tratamento da osteoartrose. Devido ao seu lento início de acção, o efeito analgésico é observado normalmente ao fim de 30 a 45 dias de tratamento. Deste modo, o produto deve ser administrado diariamente, durante um período mínimo de um mês até que se observem os primeiros efeitos benéficos.
 A duração máxima do tratamento, sem interrupções, na maior parte dos ensaios clínicos até agora realizados, foi de 6 meses. Deste modo o tratamento ininterrupto para além de 6 meses deve ser cuidadosamente controlado. Os estudos farmacocinéticos efectuados nos doentes idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática, não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos, pelo que não é necessário proceder a qualquer ajustamento da dose recomendada. Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose recomendada deverá ser reduzida para 50 mg/dia.
Contra-indicações - Hipersensibilidade à diacereina ou às substâncias de estrutura idêntica (antraquinonas).
Advertências e precauções especiais de utilização - A diacereina apenas deve ser administrada em adultos, dada a inexistência de estudos clínicos em crianças.
Interações medicamentosas e outras formas de interacção
 - Anticídios de acção local, administrados em simultâneo ou 1 hora após a administração da diacereina, reduzem significativamente a quantidade de reína circulante. Não se observou qualquer interacção relacionada com a ligação da reína (metabolito activo da diacereina) às proteínas, na presença de varfarina, paracetamol, ác. salicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenac, fenbufeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, valproato de sódio, fenitoína, tolbutamida, glibenclamida ou clorpropamida. A administração concomitante de diacereina e de antagonistas dos receptores da histamina H2 não altera significativamente os parâmetros farmacocinéticos da reína no plasma e na urina.
Gravidez e aleitamento - Gravidez - Um estudo em ratos demonstrou um atraso na ossificação embrionária devido a um efeito tóxico materno, em doses elevadas (50-100 mg/kg/dia).

Uma vez que não há dados disponíveis no ser humano, recomenda-se não administrar diacereina durante a gravidez.
Lactação - Recomenda-se não administrar este produto durante a lactação devido à passagem, em percentagem mínima, dos derivados da antraquinona para o leite materno. Este facto é demonstrado pela bibliografia relevante.
Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas - Não se conhece relativamente à diacereina qualquer efeito sedativo que prejudique a capacidade para conduzir veículos ou trabalhar com máquinas.
Efeitos secundários - Devido às características químicas da diacereina poderá ocorrer um efeito laxante, sob a forma de fezes moles e aumento da frequência dos movimentos peristálticos. No entanto, estes efeitos foram bem tolerados na maioria dos casos, e tendem a desaparecer ao fim de 2 a 3 semanas de tratamento. Outros efeitos secundários observados com menor frequência: forte coloração da urina, gastralgia, meteorismo e diarreia. Num número reduzido de casos, observaram-se cefaleias e prurido. Comparativamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) a diacereina não demonstrou qualquer potencial ulcerogénico para o tracto gastrointestinal.
Toxicologia, resultados dos estudos de toxicidade em administração repetida - Os estudos de toxicidade realizados após administração repetida do fármaco, demonstraram um efeito laxante, em função da dose administrada, sendo esse o principal efeito secundário. No cão, com doses orais de 60 mg/kg/dia, não foi observada qualquer toxicidade específica no órgão-alvo.
Sobredosagem - Em caso de sobredosagem, poderá ocorrer diarreia intensa. Como medida imediata, recomenda-se a substituição electrolítica.
Toxicidade aguda em animais - A administração oral de doses até 2000 mg/kg não causaram letalidade nos ratos nem nos ratinhos. O principal sintoma observado foi a diarreia.
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
A diacereina, pró-fármaco da reína, demonstrou uma actividade inibidora dos sintomas agudos e crónicos de inflamação numa série de ensaios específicos, sem provocar efeitos secundários significativos.
Propriedades farmacodinâmicas - Para além do seu comprovado efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético, o produto tem também efeitos benéficos na diferenciação celular e dos tecidos envolvidos nas doenças articulares. A síntese endógena das prostaglandinas não é antagonizada. Em modelos *in vitro*, a diacereina demonstrou inibir a produção e libertação de enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigénio e linfocinas (por exemplo, interleucina 1), que são responsáveis pela deterioração da cartilagem articular. A diacereina estimula a síntese do colagénio e dos proteoglicanos, que são os principais componentes da matriz cartilaginosa.

Em modelos animais de artropatia crónica, o tratamento com diacereina reduziu os sinais e sintomas patológicos, tendo mesmo evitado a evolução da destruição sinovial e articular.
Propriedades farmacocinéticas - Farmacocinética pré-clínica Realizaram-se estudos farmacocinético-metabólicos com diacetilreína 14C (diacereina) ou com reína C14, em ratinhos, ratos, cobaias, coelhos e cães. O grau de absorção nas diferentes espécies foi de 50 a 100% da dose administrada. Nos ratos, observou-se um efeito de primeira passagem, associado à circulação enterohepática, que foi igualmente óbvio nas restantes espécies testadas. A administração oral repetida não influenciou os parâmetros farmacocinéticos. Estudos de distribuição em órgãos demonstraram elevadas concentrações no principal órgão de excreção, o rim, e valores de concentração muito baixos no cérebro. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 80 a 90% (metabolitos) e de 99% (reína). Os estudos realizados sobre o metabolismo demonstraram que a diacereina pode ser considerada como um pró-fármaco, dado que, na maioria das amostras de plasma e em todas as amostras de urina, não foi possível a sua identificação. A diacereina é muito rapidamente metabolizada em reína e em conjugados de reína - sobretudo pré-sistemicamente - diferindo quantitativamente de espécie para espécie. Numa espécie animal toxicologicamente sensível, foi detectado um metabolito adicional, até agora não identificado, e que não foi detectado no ratinho, no cão, ou no homem.
Farmacocinética clínica - Os níveis plasmáticos mais elevados (C_{max}), obtidos na sequência da administração de uma única dose de 50 mg de diacereina foram de 4 a 5 µg/ml de reína livre. Na concentração de pico, é igualmente detectada reína adicional, numa percentagem ≤ 10%, sob a forma de metabolitos conjugados (fase II). Apenas em amostragens posteriores à de C_{max}, se observou um ligeiro aumento da taxa de reína conjugada/não conjugada no plasma. Valores t_{max} correspondentes (tempo em que ocorre a concentração plasmática mais elevada) são observados 1,8 a 2,0 horas pós-administração da dose, no voluntário em jejum. A administração concomitante de uma refeição padrão faz desviar C_{max} para valores mais baixos e t_{max} para valores mais elevados, provocando uma biodisponibilidade 13% mais elevada que a estimada a partir da alteração da AUC.
 As semividas de eliminação plasmática (t_{1/2}) são de 3,3 horas e de 6 a 8 horas, respectivamente para as fases de distribuição rápida e de eliminação terminal, mais lenta. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio plasmático (steady-state), V_{ss}/F, determinado a partir da constante de velocidade λ, desse processo terminal e a depuração total Cl_{tot}/F (média: 27,8 ml/min), em que F é a velocidade de absorção, foi de aproximadamente 17,1 litros, em conformidade com uma ligação forte e total da reína às proteínas plasmáticas. A diacereina quando administrada por via oral em doses de 50-100 mg, aproximadamente 50 a 60% da dose total é excretada

por via renal, sob a forma de reína e conjugados de reína (glucuronido e sulfato), predominando, no entanto, a percentagem de conjugados (> 90%). Nas fezes são apenas recuperadas quantidades diminutas de reína (aprox. 0,4%), sob a forma de reína livre ou conjugados, num período de 3 dias. A excreção fecal, incluindo os produtos resultantes do metabolismo bacteriano, representa aproximadamente 35% da dose administrada, conforme avaliado por técnicas radioquímicas, o que leva a um equilíbrio ponderal médio quase total, de cerca de 90%.
 Nos doentes com insuficiência hepática moderada a grave, não foi observada qualquer alteração significativa dos parâmetros farmacocinéticos da reína, comparativamente aos voluntários saudáveis, pelo que não é necessário alterar o esquema posológico. No entanto, na insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), observa-se um aumento significativo da AUC e da semivida terminal, assim como uma diminuição da depuração renal da reína, o que requer uma redução de 50% da dose administrada. Comparando doentes idosos a um grupo de controlo composto por voluntários saudáveis (com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos), observou-se um aumento não significativo da AUC, em função da idade, assim como um prolongamento da semivida plasmática terminal da reína livre, pelo que não se toma necessário proceder ao ajustamento da dose nos doentes idosos.
Dados de segurança pré-clínica - A excepção de um efeito laxante, não foi detectada nos animais de laboratório qualquer toxicidade específica do órgão-alvo, tanto na sequência da administração de uma dose única do fármaco, como de um tratamento prolongado. Os testes de genotoxicidade, realizados *in vitro* e *in vivo*, revelaram resultados negativos. Nos estudos de longo prazo realizados com roedores, a diacereina não revelou qualquer potencial carcinogénico.
INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS - Lista de excipientes - Conteúdo das cápsulas: Lactose TH₂O; Croscarmellose sódica; Polividona; Dióxido de sílica coloidal; Estearato de magnésio. Invólucro das cápsulas: Gelatina; Água purificada; Amarelo de quinolina; Carmim de índigo; Dióxido de titânio.
Incompatibilidades - Não significativas.
Prazo de validade - O prazo de validade para o medicamento na embalagem de comercialização é de 4 anos. **Precauções especiais de conservação** - Nenhunas.
Composição e conteúdo da embalagem - A embalagem primária é constituída por blisters de PVC (0,250 mm), selados com película de alumínio (0,020 mm) do lado de onde se retiram as cápsulas. Os blisters estão embalados em caixas de cartão contendo 20, 30 ou 60 cápsulas. **DETENTOR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Jaba Farmacêutica, S.A. Apartado 165 - Abrunheira 2711 - 901 Sintra
NÚMERO(S) DE REGISTO 20 cápsulas - 2522993 30 cápsulas - 2688596 60 cápsulas - 2523090 **DATA DA AIM** 4 de Agosto de 1997. **DATA DA REVISÃO (parcial) DO TEXTO** Abril de 1998.

⁽¹⁾ Mazières B. e col. - La diacerein administré "curativement" dans un modèle expérimental d'arthrose post-contusive chez le lapin. *La Revue du Praticien*, 1996; 46: S42 - S45.



Embalagem	P.V.P.
Cartivix 50mg x 20 cáps.	2.772\$00
Cartivix 50mg x 60 cáps.	7.069\$00
Custo médio tratamento diário	235\$60

MOVALIS®

Composição: Cada comprimido contém 7,5 mg ou 15 mg Meloxicam
Apresentação: Comprimidos a 7,5 mg e 15mg; Embalagens com 20 e 60 comprimidos
Categoria fármaco-terapêutica: Anti-Inflamatório não esteróide (X-1); (M: aparelho locomotor);
 O Meloxicam é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) da família dos oxicams, que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. O Meloxicam demonstrou a sua actividade anti-inflamatória nos modelos clássicos da inflamação. Da mesma forma que no caso de outros AINEs, desconhece-se o seu mecanismo de acção preciso. Existe, porém, pelo menos, um modo de acção comum aos AINEs (que inclui o Meloxicam): a inibição da biossíntese das prostaglandinas, conhecidas mediadoras da inflamação. A comparação, no rato com artrite adjuvante, entre a dose ulcerogénica e a anti-inflamatória eficaz, confirma a superior margem terapêutica, no animal, quando por comparação com os AINEs padrão. O Meloxicam inibe a biossíntese das prostaglandinas, de uma forma mais potente, in vivo, e no local da inflamação do que na mucosa gástrica, ou no rim. **Responsável pela autorização de introdução no mercado:** Boehringer Ingelheim França; Representada em Portugal por Boehringer Ingelheim, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 104-1º 1069-029 Lisboa. **Indicações terapêuticas:** Tratamento sintomático de curta duração das formas agudas de osteoartroses. Tratamento sintomático a longo prazo da artrite reumatóide (poliartrite crónica) Tratamento sintomático da espondilite anquilosante. **Contra-indicações:** NÃO SE DEVE UTILIZAR este medicamento nos seguintes casos: Hipersensibilidade ao Meloxicam ou a qualquer um dos excipientes do medicamento. Existe uma possibilidade de sensibilidade cruzada com a aspirina e com outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). O Movalis não deve ser administrado a doentes que apresentem sintomas de asma, pólipos nasais, edema angioneurótico ou urticária após a administração de aspirina ou outros AINEs. Úlcera péptica activa nos últimos 6 meses ou conhecimento de úlcera péptica recidivante. Insuficiência hepática grave. Insuficiência renal grave não dialisada. Crianças com menos de 15 anos. Gravidez (ver Gravidez e lactação). Lactação (ver Gravidez e lactação). Hemorragia digestiva, hemorragia cerebrovascular ou outras alterações hemorrágicas. **Efeitos indesejáveis:** Aparelho digestivo: dispepsia, náuseas, vómitos, dores abdominais, obstipação, flatulência, diarreia, estomatite e esofagite. Mais raramente, podem produzir-se úlceras pépticas, perfurações ou hemorragias digestivas, as quais podem ser graves. Efeitos hematológicos adversos: alterações do hemograma: foram descritos casos de anemia, leucopenia, trombocitopenia, em doentes tratados com o meloxicam. Em alguns casos, foram atribuídos ao tratamento. A associação com outro medicamento potencialmente mielotóxico e, sobretudo, com o metotrexato, parece ser um factor que favorece o aparecimento da citopenia. Descreveu-se um caso de agranulocitose num doente tratado com o meloxicam que recebia, além dele, o metotrexato. Reacções cutâneas: prurido, erupção cutânea, urticária e fotossensibilização. Podem-se desenvolver casos muito raros de reacção bulhosa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Reacções de hipersensibilidade: Foram relatados casos raros de angioedema e reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafiláticas/anafilóides. Aparelho respiratório: observaram-se crises de asma em algumas pessoas alérgicas à aspirina ou a outros AINEs. Sistema nervoso central: possibilidade de sensações de embriaguez, cefaleias, vertigens, zumbidos e sonolência. Aparelho cardiovascular: edemas, edema dos membros inferiores, palpitações e flush, podem aparecer durante o tratamento. Aparelho urogenital: possibilidade de surgimento de alterações laboratoriais nas provas que exploram a função renal (p. ex. aumento da creatinina e ureia séricas). Transtornos bioquímicos hepáticos transitórios (p. ex. elevação das transaminases ou da bilirrubina). Foram relatados casos raros de hepatite. **Interações medicamentosas e outras interações:** Associações não aconselhadas: Outros AINEs, incluindo os salicilatos em doses elevadas: a administração de vários AINEs ao mesmo tempo, pode aumentar o risco de úlcera e hemorragia digestiva, através de um efeito sinérgico. Anticoagulantes orais, heparina e ticlopidina: existe um risco aumentado de hemorragia, devido à inibição da função plaquetária, e de agressão da mucosa gastroduodenal. É, portanto, necessária uma estreita vigilância dos efeitos dos anti-coagulantes, no caso de ser impossível evitar esta medicação concomitante. Lítio: os AINEs aumentam os níveis sanguíneos de lítio, que podem então atingir valores tóxicos (diminuição da excreção renal do lítio). Portanto, este parâmetro deve ser vigiado durante o início, a modificação e interrupção do tratamento com o meloxicam. Metotrexato: os AINEs são susceptíveis de potenciar a toxicidade hematológica do metotrexato. Observou-se um caso de agranulocitose com o meloxicam num doente tratado concomitantemente com o metotrexato. Não se estabeleceu uma relação directa com o meloxicam, mas impõe-se precaução antes de se prescrever esta associação. Neste caso, recomenda-se uma rigorosa monitorização do hemograma. Dispositivo intra-uterino (DIU): os AINEs parecem diminuir a eficácia dos dispositivos intra-uterinos. Associações que implicam precauções de Emprego: Diuréticos: um tratamento com AINEs associa-se a um risco de insuficiência renal aguda em doentes desidratados (diminuição da filtração glomerular pela diminuição da síntese das prostaglandinas renais). No caso de prescrição concomitante do meloxicam e de um diurético, deve assegurar-se a correcta hidratação do doente e vigiar a função renal no início do tratamento. A nefrotoxicidade da ciclosporina pode ser aumentada pelos AINEs devido aos efeitos renais mediados pelas prostaglandinas. Durante o tratamento concomitante a função renal deve ser monitorizada. Associações a ter em conta: Fármacos Anti-hipertensores [Bloqueadores-β, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECAs), diuréticos]: o tratamento com AINEs pode diminuir o seu efeito anti-hipertensor através da inibição da síntese das prostaglandinas. Trombolíticos: existe aumento do risco hemorrágico. A administração concomitante de antiácidos, cimetidina, β-acetil-digoxina e furosemida não deu lugar a marcadas interações farmacocinéticas com o meloxicam. A colestiramina acelera a eliminação do meloxicam por meio de um fenómeno de união a nível do aparelho digestivo. Não podem ser excluídas interações com antidiabéticos orais. A FIM DE PODER EVITAR EVENTUAIS REACÇÕES ENTRE VÁRIOS MEDICAMENTOS, DEVE SISTEMATICAMENTE INDICAR AO SEU MÉDICO QUALQUER OUTRO TRATAMENTO QUE ESTIVER A FAZER. **Precauções especiais**
Advertências: Como com todos os AINEs, dever-se-ão investigar os antecedentes de esofagite, gastrite e/ou úlcera péptica, a fim de assegurar a cura total das mesmas antes de iniciar o tratamento com o meloxicam. Investigar-se-á sistematicamente o possível aparecimento de uma recidiva nos doentes tratados com o meloxicam e que apresentem este tipo de antecedentes. Os doentes com sintomas gastrointestinais ou antecedentes de doença gastrointestinal deverão ser monitorizados em relação às perturbações digestivas, especialmente às hemorragias gastrointestinais. Hemorragias gastrointestinais ou ulceração/perfuração têm, em geral, consequências mais graves nos idosos. Podem ocorrer em qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de aviso, ou antecedentes de efeitos gastrointestinais graves. No caso raro de aparecimento de úlcera péptica ou hemorragia digestiva em doentes que estejam a tomar Meloxicam, o tratamento com o fármaco deverá ser interrompido. No caso de se produzirem efeitos muco-cutâneos adversos, considerar-se-á a suspensão do tratamento com o meloxicam. Sabe-se que podem ocorrer reacções cutâneas graves e reacções de hipersensibilidade severas com risco de vida provocadas pelos AINEs, incluindo os oxicams. Em casos excepcionais, os AINEs podem provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Como para a maioria dos AINEs, foram reportados aumentos ocasionais das transaminases séricas, aumentos na bilirrubina sérica ou outros parâmetros funcionais hepáticos, assim como aumentos na creatinina e ureia sérica, bem como outras alterações laboratoriais. Na maioria dos casos estas alterações são transitórias e discretas. Se a alteração for significativa ou persistente, a administração de Meloxicam deve ser interrompida e devem ser realizadas as investigações apropriadas. Com os AINEs pode ocorrer, indução da retenção de sódio, potássio e água, bem como a interferência com os efeitos natriuréticos dos diuréticos e consequente possível exacerbação da condição dos doentes com insuficiência cardíaca e hipertensão. **Precauções:** Os AINEs inibem a síntese das prostaglandinas renais que intervêm na manutenção da perfusão renal, em doentes que apresentam uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e do volume sanguíneo. Em tais casos, a administração de AINEs pode descompensar uma insuficiência renal latente. No entanto, a função renal volta ao seu estado inicial depois de interrompido o tratamento. Este risco afecta todas as pessoas idosas, os doentes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou insuficiência renal, bem como os doentes tratados com diuréticos, ou que tenham sido submetidos a grande cirurgia, que provoque um estado de hipovolémia. Nestes doentes será necessário vigiar cuidadosamente a diurese e a função renal, durante o tratamento. As reacções adversas são, frequentemente, pior toleradas pelas pessoas idosas, fracas ou debilitadas, as quais deverão ser submetidas a uma monitorização cuidada. Como para com os outros AINEs, proceder-se-á com precaução nas pessoas idosas cujas funções renal, hepática e cardíaca se encontram frequentemente alteradas. A dose máxima diária recomendada não deve ser excedida em caso de insuficiência do efeito terapêutico, nem deve ser adicionado à terapêutica qualquer outro AINE, pois pode aumentar o risco de toxicidade enquanto que a vantagem terapêutica não foi provada. **EM CASO DE DÚVIDA, NÃO HESITE EM PEDIR A OPINIÃO DO SEU MÉDICO OU DO SEU FARMACÊUTICO.** **Gravidez e Lactação**
Gravidez: Em animais, observaram-se efeitos embrionários letais com doses superiores às utilizadas na clínica. Recomenda-se não administrar meloxicam durante a gravidez. No terceiro trimestre, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a uma toxicidade cardiopulmonar (hipertensão pulmonar com o encerramento prematuro do canal arterial) e renal ou inibir a contracção do útero. Este efeito no útero tem sido associado a um aumento da incidência da distócia e a atraso no trabalho de parto nos animais. Por conseguinte, qualquer tratamento com AINEs está absolutamente contra-indicado durante o terceiro trimestre da gravidez. **Lactação:** Desconhece-se se o meloxicam passa para o leite materno. Não se deve administrar o meloxicam a mulheres que se encontram a amamentar. **Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:** Não existem estudos específicos sobre estes efeitos. Contudo quando ocorrem efeitos adversos tais como vertigens e tonturas é aconselhável evitar exercer tais actividades. **Posologia e modo de administração:** Exacerbação aguda de osteoartroses: 7,5 mg/dia (meio comprimido de 15mg). Se for necessário e no caso de não se produzir nenhuma melhoria, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia (1 comprimido de 15mg). Artrite reumatóide: 15 mg/dia (1 comprimido de 15mg). Em doentes idosos com artrite reumatóide a dose recomendada para tratamento a longo prazo é 7,5 mg por dia (meio comprimido de 15mg). Os doentes com risco aumentado de reacções adversas devem iniciar o tratamento com 7,5 mg por dia (meio comprimido de 15mg). Espondilite anquilosante: 15mg/dia. **NÃO ULTRAPASSAR A POSOLOGIA DE 15 mg/dia.** Em doentes com insuficiência renal grave dialisados: a dose não deverá ser superior a 7,5 mg por dia (meio comprimido de 15mg). A dose diária total será administrada numa única toma, com água ou outro líquido, durante uma refeição. Medicamento sujeito a receita médica.

PREÇOS: 20 Comp. 7,5mg (PVP: 1.825\$ / 9.10 €; Regime Geral: Estado 70%: 1.277\$ / 6.36€, Utente 30%: 548\$ / 2.7€; Regime Especial: Estado 85%: 1.551\$ / 7.7€, Utente 15%: 274\$ / 1.3€; 60 Comp. 7,5mg (PVP: 4.440\$ / 23.14€; Regime Geral: Estado 70%: 3.248\$ / 16.2€, Utente 30%: 1.392\$ / 6.9€; Regime Especial: Estado 85%: 3.944\$ / 19.6€, Utente 15%: 696\$ / 3.4€); 20 Comp. 15mg (PVP: 3.620\$ / 18.05€; Regime Geral: Estado 70%: 2.534\$ / 12.6€, Utente 30%: 1.086\$ / 5.4€; Regime Especial: Estado 85%: 3.077\$ / 15.3€, Utente 15%: 543\$ / 2.7€); 60 Comp. 15mg (PVP: 9.047\$ / 45.12€; Regime Geral: Estado 70%: 6.333\$ / 31.5€, Utente 30%: 2.714\$ / 13.5€; Regime Especial: Estado 85%: 7.689\$ / 38.3€, Utente 15%: 1.357\$ / 6.7€).

Ref. Bibliográficas:

(1) New Targets in Inflammation. Bazan, Botting & Vane, 1996 Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press
(2) Data on file

POUPADOR DA COX-1

(1,2)

SELECTIVO
PARA
A
COX-2
(1,2)



Movalis®
ACTUA NO SÍTIO CERTO.

