Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Acta Reumatológica Portuguesa

Vol 26 • Nº3
Julho/Setembro 2001

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 4,98 €

Med Farma edições

Acta Reumatológica Portuguesa

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)
Prof. Dr. José António P. Silva

Editores Associados (Associated Editors)
Dr. Carlos Vaz
Dr. Fernando Saraiva
Dr. Herberto Jesus
Dr.ª Manuela Costa
Dr.ª Maria do Carmo Afonso
Dr. Paulo Coelho

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

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

Administração e Edição
Medfarma - Edições Médicas, Lda
Av. José Gomes Ferreira 11, 4º
Esc. 41 - Edif. Atlas II - Miraflores
1495-139 Algés

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

Registo
Inscrita no I.C.S. com o nº 101.897

Depósito Legal: 86.955/95

ISSN: 0303-464X

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 1.000$00 • 4,98 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade
Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142
Fax: 214 121 146

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

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

Produção Gráfica
Rita Correia

Periodicidade: Publicação Trimestral

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

DIRECÇÃO

Presidente	Dr. A. Aroso Dias	**Tesoureiro**		Dr.ª Maria Eugénia Simões
Vice-Presidente	Dr. José A. Canas da Silva	**Vogal Região**	Sul	Dr. José Bravo Pimentão
Vice-Presidente	Dr. Adriano Moreira Neto		Centro	Dr. Jorge Silva
Sec. Geral	Dr. Augusto Faustino		Norte	Dr. Sérgio A. Oliveira Azevedo
Sec. Adjunto	Prof. José António P. Silva		Ilhas	Dr. Guilherme Figueiredo

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Mário Soares Rodrigues
Vogal	Dr.ª Viviana Tavares
Vogal	Dr. Carlos Miranda Rosa

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. Paulo Clemente Coelho
Relator	Dr.ª Helena Matos Canhão
Vogal	Dr.ª Anabela Pinto Silva

PRESIDENTE ELEITO

Prof. Jaime C. Branco

CONSELHO CIENTÍFICO

Anatomia Patológica	Dr.ª Odete Almeida
Bioquímica	Prof. Dr. J. Martins e Silva
Cardiologia	Prof. Dr. Mário Lopes
Endocrinologia	Prof. Dr. Galvão Teles
Gastrenterologia	Prof. Dr. Guilherme Peixe
Hidrologia	Prof. Dr. Frederico Teixeira
Imunologia	Prof. Dr. Rui Victorino
Med. Fis. Reabilitação	Dr. Martins da Cunha
Medicina Interna	Dr. Monteiro Baptista
Medicina do Trabalho	Dr. A. Meyrelles do Souto
Neurocirurgia	Prof. Dr. António Trindade
Oftalmologia	Prof. Dr. Castanheira Diniz
Ortopedia	Prof. Dr. Salis Amaral
Patologia Clínica	Prof. Dr. Pinto de Barros
Pediatria	Dr.ª Maria José Vieira
Radiologia	Dr. J. Covas de Lima
Reumatologia	Prof. Dr. A. Lopes Vaz

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Vol 26 • Nº3 Julho/Setembro 2001

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

História breve do tratamento da artrite reumatóide com fármacos modificadores da doença. As armas e a estratégia. **145**

Brief history of disease modifying treatment in rheumatoid arthritis

Mário Viana de Queiróz

A Reumatologia vive momentos extremamente estimulantes de desenvolvimento técnico e terapêutico. Muitas das novas terapêuticas representam uma profunda mudança dos paradigmas que vêm conduzindo o tratamento da artrite reumatóide. A adaptação mais adequada exige, seguramente, a reflexão apurada e a experiência que são apanágio do autor.

LÍDERES DE OPINIÃO / OPINION LEADERS

Micofenolato mofetil: uma opção terapêutica emergente no lúpus eritematoso sistémico **153**

Mycophenolate mofetil: an emerging therapeutic option for systemic lupus erythematosus

Luís Sousa Inês, Michelle Petri

Apesar do enorme progresso conseguido na sobrevida e qualidade de vida dos doentes com lúpus eritematoso sistémico, frequentemente enfrentamos situações que questionam a eficácia e a tolerabilidade das opções terapêuticas disponíveis. O advento de novas modalidades imunossupressoras não pode, por isso, escapar à atenção dos Médicos que se ocupam destes pacientes. Este texto traz-nos renovados motivos de esperança na apreciação crítica e experiência pessoal de Michelle Petri, um dos maiores expoentes mundiais nesta área, e do Dr. Luis Inês que com ela trabalhou recentemente.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Sobrevida cumulativa das terapêuticas modificadoras de doença em doentes com artrite reumatóide do Instituto Português de Reumatologia **163**

Cumulative survival of disease modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis from Instituto Português de Reumatologia.

Paula Araújo, Manuela Parente, M. Jesus Mediavilla, Luís Miranda, Helena Santos, Eugénia Simões, Augusto Faustino, João Ramos, Cristina Catita

A exigência científica crescente da prática médica e a procura sistemática de excelência impõem uma necessidade de artigos que, como este, procedam a uma revisão crítica da experiência acumulada, apreciando o alcance e limitações das estratégias terapêuticas que propomos aos nossos pacientes.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Vol 26 • Nº3 Julho/Setembro 2001

SUMÁRIO / CONTENTS

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

Dor crónica: aspectos psicológicos, sociais e culturais (I) **171**

Chronic pain: psychological, social and cultural aspects (I)

Manuel João R. Quartilho

A visão dicotómica clássica que distingue as doenças psicológicas e orgânicas não pode já resistir à evidência prática e científica demonstrando a profunda interpenetração que existe entre ambas as áreas. Esta verificação é particularmente evidente no âmbito da dor crónica, cuja abordagem não pode ser completa, nem eficaz, fora de uma perspectiva bio-psico-social integradora, como a que nos propõe este trabalho, a continuar no próximo número.

Prolactina e lúpus **189**

Prolactin and lupus

Luis Cunha Miranda, Mª Jesus Mediavilla, Augusto Faustino e Mª Eugénia Simões

O esclarecimento das intricadas interacções entre o sistema imunológico e endocrinológico constitui um dos desenvolvimentos mais complexos e estimulantes observados na área das doenças autoimunes, ao longo dos últimos anos. As perspectivas fisiopatológicas e terapêuticas que assim se abrem não podem deixar de interessar o Reumatologista.

Exame neurológico em Reumatologia **201**

Neurological examination in Rheumatology

Anabela Barcelos, José António P. Silva

A Reumatologia apresenta, enquanto especialidade, amplas e recortadas fronteiras com várias outras especialidades com consequente enriquecimento bilateral. A apreciação de sinais e sintomas neurológicos é essencial à correcta interpretação e orientação de um grande número de casos com apresentação primariamente músculo-esquelética. Este texto propõe uma abordagem estruturada e prática para estes problemas.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Artralgias, febre e lesões cutâneas. Um exercício diagnóstico **213**

Fever, arthralgia and cutaneous lesions. A diagnostic exercise

Bárbara Fernandes, José António P. Silva, Américo Figueiredo, Armando Porto

Casos reumatológicos, tal como se apresentam ao Médico prático, constituem um excelente exercício de aprendizagem e revisão de conceitos. Este artigo traz-nos um exemplo importado das ricas terras da fronteira dermato-reumatológica.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Vol 26 • Nº3 Julho/Setembro 2001

SUMÁRIO / CONTENTS

REUMATOLOGIA EM MEDICINA FAMILIAR / RHEUMATOLOGY IN FAMILY PRACTICE

Cintigrama osteoarticular: indicações principais e base de interpretação **217**

Bone scintigraphy: major indications and interpretation

Margarida Cruz

O cintigrama osteoarticular pode constituir um excelente complemento para o diagnóstico clínico em Reumatologica. Mal usado ou interpretado, pode ter o efeito contrário. Como com todos os meios auxiliares é fundamental explorar-lhe cabalmente o alcance, sem descurar as limitações e as falsas pistas.

Ombro doloroso **225**

Painful shoulder

Maria João Salvador e José António P. da Silva.

O ombro doloroso constitui uma das situações clínicas mais frequentes em Reumatologia ambulatória e Clínica Geral. O estudo semiológico constitui a chave para o diagnóstico, mas é fundamental que interrogatório e exame objectivo sejam executados com estratégia definida e técnica precisa. É esta abordagem pragmática, na perspectiva do Médico de Família, que nos é apresentada neste texto.

AGENDA NACIONAL / NATIONAL AGENDA **235**

AGENDA INTERNACIONAL / INTERNATIONAL AGENDA **237**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **239**

HISTÓRIA BREVE DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE COM FÁRMACOS MODIFICADORES DA DOENÇA. AS ARMAS E A ESTRATÉGIA.

Mário Viana de Queiroz*

As armas

O primeiro D.M.A.R.D. *(Disease Modifying Antirheumatic Drug)* a ser usado no tratamento da artrite reumatóide (A.R.), em 1935, por J. Forestier, foi a aurotioglicose (sal de ouro)[1].

O seu uso nesta doença fundamentou-se no facto de desde 1927 se pensar que a AR podia ser devida a uma micobactéria que naquela altura se pensava ser suprimida pelos sais de ouro. Para além disso a aurotioglicose revelava alguma eficácia no tratamento da artrite da febre reumática e da endocardite.

O fármaco revelou-se eficaz no tratamento da AR[1], não obstante só em 1961 o *Empire Rheumatism Council* o ter comprovado em estudo controlado e multicêntrico[2]. Infelizmente, ou porque desde o início não se verificava resposta terapêutica, ou porque esta se verificava, mas cessava ao fim de algum tempo de tratamento ou, ainda, porque os efeitos adversos obrigavam a interrompê-los, só uma minoria de doentes tomava os sais de ouro ao fim de 3 a 5 anos de tratamento[3]. Por outro lado, vários estudos demonstraram que a crisoterapia ao fim de cinco anos de tratamento não modificava a história natural da artrite, sobretudo no que dizia respeito à capacidade funcional[4]. Continuaram, contudo, a usar-se pelo menos até ao início dos anos 80, altura em que foram destronados pelo metotrexato.

Pessoalmente tive uma longa experiência com os sais de ouro e, ainda hoje, volvidos 30 anos de clínica reumatológica, tenho alguns doentes em remissão há largos anos com 50mg/mês de aurotiomalato de sódio. Poder-se-à argumentar que esses doentes há muito entraram em remissão, mas a verdade é que quando penso assim e interrompo a crisoterapia assisto, em geral, a uma reactivação da doença.

Outro facto que tenho constatado é que quando há falência do fármaco, o que acontece não raramente por mais de uma vez, o mesmo retoma a sua actividade re-introduzindo-o, de novo, na dose de 50mg/semana durante seis meses.

Nunca tive nenhum caso mortal com o uso dos sais de ouro, e o caso mais grave ocorrido num doente meu foi uma grave depressão medular num doente que simultaneamente tomava fenilbutazona, o que me deixou naturalmente confuso.

Utilizei muito, também, os sais de ouro nas artrites periféricas das espondilartrites sero-negativas e ainda hoje os uso com bons resultados no tratamento do reumatismo palindrómico quando as crises se tornam muito frequentes e refractárias ao uso dos AINE ou dos corticosteróides em doses baixas. Já nos doentes com artrite reumatóide infectados pelo vírus da hepatite C os resultados obtidos têm sido controversos.

Os **antimaláricos,** mais concretamente, a quinacrina, foram utilizados pela primeira vez no tratamento da artrite reumatóide em 1935 por Wallace, que já anteriormente a usava no tratamento do lúpus[5].

Os primeiros estudos controlados com estes fármacos no tratamento da AR revelaram supressão do processo inflamatório articular com a cloroquina e a hidroxicloroquina[6,7].

Desde sempre os antimaláricos têm sido usados como fármaco de primeira escolha nas formas ligeiras de artrite reumatóide, e foi esse, também, o nosso comportamento até há alguns anos atrás, altura a partir da qual usamos sempre o metotrexato como fármaco de 1ª linha e procedemos à sua substituição por antimaláricos quando

* Chefe de Serviço de Reumatologia do Hospital de S. Maria.
Professor Associado/Agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa

ao fim de 2 anos de tratamento a artrite reumatóide continua benigna.

Os antimaláricos têm como efeito adverso mais temível a retinopatia e, não obstante os oftalmologistas americanos afirmarem que com doses baixas (500mg de cloroquina) ou 6-7 mg/ /kg/dia de hidroxicloroquina estes fármacos são seguros[8], nós não estamos de acordo com esta asserção pois tivemos já vários casos de retinopatia em doentes com artrite reumatóide ou lúpus sem jamais ultrapassarmos as doses consideradas seguras pelos referidos oftalmologistas. Por isso, continuamos, também, a solicitar exames oftalmológicos semestrais e, por isso também, cada vez os utilizamos menos na AR, que não no lúpus onde os receitamos à quase totalidade dos doentes.

A **D-Penicilamina** foi pela primeira vez empregue no tratamento da AR, em 1969, por Jaffe, fundamentando-se a sua acção na rotura das pontes dissulfito dos factores reumatóides IgM e na queda dos títulos séricos destes autoanticorpos[9].

Em estudos controlados então realizados comprovou-se que a D-Penicilamina era tão eficaz como os sais de ouro ou a azatioprina[10]. Com a penicilamina aconteceu o mesmo que se havia verificado anos antes com os sais de ouro, isto é, o fármaco começou a ser usado em doses altas (600mg/dia) com inúmeros efeitos adversos e terminou a ser empregue em doses de 250mg/dia com eficácia idêntica à obtida com as doses mais elevadas, o que levou Jaffe a afirmar: *«Go slow, go low»*[9].

Tivemos uma larga experiência com este fármaco durante mais de uma década, mas o aparecimento de efeitos adversos graves mesmo usando doses baixas, como depressão medular, agranulocitose e aparecimento de doenças auto--imunes (miastenia gravis, polimiosite, lúpus e outras) levaram-nos a abandoná-la no início da década de oitenta do século passado.

A **sulfasalazina** foi o primeiro fármaco a ser desenvolvido especificamente para o tratamento da AR em 1939 por Nana Svartz, em Estocolmo, mas um estudo não controlado efectuado em 1949 por Sinclair[11] em que os resultados foram desapontadores levou ao seu abandono durante 30 anos. Aconteceu, porém, que em 1978 Mc Conkey e colaboradores[12] revelaram ser o fármaco eficaz no tratamento da AR o mesmo acontecendo e mais tarde com outros Autores como Newmann[13], Pinals[14] e outros.

Na nossa experiência, desde que usada na dose de 2g/dia, a sulfasalazina é um fármaco eficaz e bem tolerado, embora muito menos eficaz do que o metotrexato. Doses inferiores a 2g/dia são, em geral, pouco eficazes.

Imunosupressores: o primeiro imunosupressor a ser utilizado no tratamento da artrite reumatóide foi a mostarda nitrogenada, em 1951, por Jimenez Diaz[15], abandonado por graves efeitos adversos.

A **azatioprina** foi o segundo imunosupressor a ser utilizado, em 1972, por Levy e colaboradores[16] revelando-se nesse e em outros estudos um fármaco eficaz no tratamento da AR[17, 18]. Usada inicialmente na dose de 150mg/dia, mostrou-se igualmente eficaz quando empregue na dose de 75mg/dia[17].

Usámo-la muito nas décadas de 70 e 80, altura a partir da qual passamos a privilegiar o metotrexato, mas ainda hoje temos doentes com pulmão reumatóide perfeitamente controlados com este fármaco associado a pequenas doses de corticosteróides.

A **ciclofosfamida,** um alquilante potente, foi usada no tratamento da artrite reumatóide, mas abandonada em consequência da sua grave toxicidade a longo termo, traduzida por efeitos adversos graves entre os quais se destaca o aparecimento de neoplasias[19], o mesmo acontecendo com o clorambucil. Pessoalmente só utilizamos a ciclofosfamida nas formas graves, potencialmente fatais, de vasculite necrosante reumatóide, e o clorambucil nos raros casos que tratamos de amiloidose renal complicando a artrite idiopática juvenil.

Metotrexato: foi aprovado para o tratamento da AR pela F.D.A. em 1987[20], mas todos nós já o usavamos desde meados da década de 80 após os excelentes resultados relatados por Weinblatt[21] e outros[22]. O metotrexato é não só o fármaco mais eficaz para o tratamento da AR como aquele que ao termo de 5 anos continua a ser útil a mais de 50% dos doentes em comparação com os 15% a 20% dos doentes tratados com outros D.M.A. R.D.[23,24]. Recentemente foi demonstrado que este fármaco retarda o aparecimento de erosões nos doentes com AR[25], e é susceptível de aumentar a esperança média de vida mesmo em doentes com formas avançadas da doença[27].

O metotrexato tem diversos efeitos adversos, a maioria dos quais pode ser prevenido com a

suplementação de ácido fólico. A pneumonite alérgica desencadeada pelo metotrexato é muito rara mas, também, muito grave e potencialmente fatal. Temos tido algumas complicações respiratórias, nenhuma delas fatal, atribuídas ao metotrexato que melhoraram com a interrupção da terapêutica e a introdução da azatioprina.

Ciclosporina: foi utilizada pela 1ª vez no tratamento da AR em 1979, com efeitos adversos brutais[26]. Posteriormente as doses foram reduzidas para 5 - 2,5mg/kg/dia a partir de metade da década de 80, com menos efeitos adversos, mas a nefropatia que pode ser reversível ou irreversível, a hipertensão, a hipertricose e outros efeitos adversos têm limitado muito o seu uso. Não temos experiência com este fármaco no tratamento da AR.

Leflunamida: foi aprovada em 1998 nos Estados Unidos da América do Norte para o tratamento da AR. Em três estudos controlados efectuados; um nos EUA e no Canadá em que os doentes tomavam 20mg/dia de leflunamida *versus* 7,5-15mg/semana de metotrexato[25]; outro na Europa em que os doentes tomavam 20mg/dia de leflunamida *versus* 2g/dia de sulfasalazida[28]; e um terceiro na Europa, Austrália e Nova Zelandia em que os doentes recebiam 10mg/dia de leflunamida *versus* 7,5-15mg/semana de metotrexato[29], revelaram que a leflunamida na dose de 20mg/dia é tão eficaz como o metotrexato e a sulfasalazina, mas na dose de 10mg/dia é menos eficaz do que o metotrexato. A leflunamida, tal como o metotrexato, retarda o aparecimento de erosões ósseas[25].

Na altura em que escrevemos este editorial não está, ainda, comercializada em Portugal.

Terapêutica Combinada: Apesar de mais de 50% dos doentes continuarem controlados com o metotrexato 5 anos depois deste fármaco ter sido iniciado, justifica-se a terapêutica combinada nos restantes doentes. A terapêutica combinada tem por objectivo aumentar a eficácia dos fármacos em associação sem aumentar, e se possível reduzir, os seus efeitos adversos. Nos últimos anos vários esquemas têm sido utilizados tendo todos eles a particularidade de a droga âncora ser sempre o metotrexato. Em 1995 Tugwell associou o metotrexato à ciclosporina com aumento de eficácia e redução dos efeitos adversos[30], o mesmo acontecendo em 1996 com O'Dell ao associar o metotrexato à sulfasalazina e à hidroxicloroquina[31]. Nos últimos anos com o aparecimento dos antagonistas do TNF-α, quer o Infliximab[32], quer o Etarnacept[33] têm sido associados ao metotrexato com aumento de eficácia e redução da imunogenecidade.

Temos uma boa experiência com a associação tripla.

Antagonistas do TNF-α: O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória que tem um papel importante na patogenia da AR. Para além de ser a citocina mais pró-inflamatória, estimula a produção de outras citocinas do mesmo sinal como a IL-1, a IL-6 e a IL-8. O TNF-α também induz a libertação de metaloproteases dos fibroblastos, condrócitos e neutrófilos e aumenta a expressão das moléculas de adesão e a síntese de proteína C reactiva pelos hepatócitos. Contribui, pois, para a inflamação da sinovial e para a sua infiltração com células mononucleares crónicas. O primeiro antagonista do TNF-α a ser aprovado pela F.D.A. foi o Etarnacept em Novembro de 1998, sendo o segundo o Infliximab em Novembro de 1999.

O Etarnacept é uma proteína de fusão do receptor solúvel p.75 do TNF-α com o fragmento Fc da IgG humana. Esta proteína de fusão teve a grande vantagem de aumentar de 3 horas para 3 dias a semi-vida plasmática do receptor solúvel p.75 do TNF-α. No soro esta proteína, sob a forma de dímero, capta o TNF-α circulante impedindo a sua acção sobre os receptores de uma grande variedade de células como os fibroblastos, os leucócitos e as células endoteliais.

O Etarnacept em vários estudos controlados[34,35] revelou eficácia no ACR 20 em 75% dos doentes e melhoras mais modestas nos ACR 50 e ACR 70, sendo a tolerância boa. Posteriormente, o Etarnacept foi administrado em associação ao metotrexato, com aumento da sua eficácia e redução da sua imunogenicidade[33]. Estes estudos tiveram uma duração de 6 meses, mas em 1999, no decurso da reunião anual do *American College of Rheumatology* (A.C.R.)[36] efectuada em Boston, foram relatados os resultados de um estudo a longo termo em 713 doentes seguidos longitudinalmente com uma exposição cumulativa ao fármaco de 1152 doentes/ano. Os resultados desse trabalho demonstraram que o Etarnacept mantinha a eficácia revelada nos estudos anteriores, sem efeitos adversos adicionais, nomeadamente processos infecciosos e neoplasias. Efectivamente, e no que concerne à malignidade, surgiram 9 casos quando o esperado calculado pelo *National Cancer Institute Surveillance, Epidemio-*

logy and End Results (NCI SEER) era de 10,7. Nenhum dos doentes desenvolveu lúpus *like* nem anticorpos anticardiolipina.

O Etarnacept tem o seu uso aprovado nos casos de artrite reumatóide refractária a vários D.M.A.R.D., sendo que um deles deve ser sempre o metotrexato potenciado até à dose de 15mg/semana. Recentemente o fármaco foi estudado em doentes com artrite reumatóide precoce (estudo ERA)[37]. Neste estudo, englobando 632 doentes com menos de 3 anos de duração da sua AR, estes foram divididos em três braços: o 1º braço incluía doentes a tomar Etarnacept na dose de 25mg, 2 vezes por semana, via *sc* e placebo oral uma vez por semana; o segundo braço incluía doentes a tomar 10mg de Etarnacept 2 vezes por semana, via *sc* e placebo e o 3º braço incluía os doentes a tomar 7,5mg/semana de metotrexato em dose rapidamente crescente até 20mg/semana e placebo. Todos os doentes receberam 1mg/dia de ácido fólico. No que diz respeito aos resultados o Etarnacept foi superior ao metotrexato ao fim de 6 e de 12 meses respectivamente. As interrupções do tratamento foram mais frequentes no grupo dos doentes a tomar metotrexato. Os efeitos adversos foram idênticos excepto a elevação das transaminases que foi mais frequente nos doentes submetidos ao tratamento com o metotrexato. Verificou-se uma redução da progressão da evolução das lesões radiológicas idêntica nos doentes a tomar Etarnacept e metotrexato em doses elevadas e maior nos doentes a tomar Etarnacept, quando comparados com os doentes a tomar metotrexato em doses baixas.

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (fragmento constante de imunoglobulina humana e porção variável de ratinho) com alta afinidade para o TNF-α. Os primeiros ensaios clínicos efectuados[38,39] revelaram eficácia e tolerância idênticas às obtidas com o Etarnacept quando o agente biológico foi utilizado em doentes com artrite reumatóide refractária a vários D.M.A.R.D. Tal como acontece com o Etarnacept a eficácia é aumentada e a imunogenicidade reduzida com a combinação com o metotrexato[40]. Posteriormente, num trabalho efectuado em combinação com o metotrexato, o Infliximab revelou, também, reduzir a progressão radiográfica da doença[41].

Os resultados obtidos com os antagonistas do TNF-α são bons, por vezes excelentes. Para além de muito caros (mil dólares/mês) é preciso não perder de vista que o TNF-α tem uma acção importante na vigilância tumoral, pelo que os seus efeitos a longo termo (5 anos) são desconhecidos.

Ao longo dos últimos 30 anos outros fármacos de acção lenta foram usados no tratamento da artrite reumatóide tendo sido abandonados por ineficácia, como foi o caso da auranofina, ou pelo aparecimento de efeitos adversos graves como aconteceu, por exemplo, com o levamisol.

A estratégia

O primeiro paradigma da estratégia terapêutica da artrite reumatóide foi a pirâmide que se manteve até 1990. Nessa estratégia o doente começava por ser tratado com repouso, medicina física e de reabilitação, ortóteses, ácido acetil-salicílico e, mais tarde, com outros anti-inflamatórios não esteróides. Se ao fim de algum tempo, que nunca era curto, a doença não era controlável, adicionava-se à terapêutica os chamados fármacos de segunda linha, entre os quais se destacavam os sais de ouro parentéricos e os antimaláricos. Esperava-se mais algum tempo (nunca menos de seis meses) e se a doença continuava incontrolável juntavam-se a azatioprina e/ou a ciclofosfamida e, por último, quando todas as armas utilizadas se mostravam insuficientes, os corticosteróides por via sistémica como escreveu Lightfoot em 1985 na, então, última edição do *Arthritis and Allied Conditions*[42]. Como se veio a comprovar mais tarde, esta estratégia que nunca seguimos (os corticosteróides na dose de 5mg/dia de prednisona e os sais de ouro parentéricos na dose de 50mg/semana durante seis semanas a decrescer ulteriormente, sempre foram por nós introduzidos no início do diagnóstico, o que não é o mesmo que início da doença) foi uma tragédia para os doentes e na sua manutenção não pode deixar de se lamentar que Copeman, um dos reumatologistas mais prestigiados de todos os tempos, tivesse contribuído para isso ao escrever em 1965, no seu livro de texto muito lido que *«gold should never be the treatment of first choice in early cases, many of whom do remarkably well on simple conservative measures»*[43]. Entretanto, e no que diz respeito aos corticosteróides, dois trabalhos recentes[44,45] revelaram que os mesmos, em doses baixas, retardaram o aparecimento de erosões radiológicas nos dois primeiros anos da

doença.

Nesta era negra da história do tratamento da artrite reumatóide destacam-se como aspectos positivos dois factos: os avanços na cirurgia ortopédica e o uso progressivamente crescente e cada vez mais precoce do metotrexato, indiscutivelmente o fármaco de eleição no tratamento desta doença.

Graças aos avanços da cirurgia ortopédica, nomeadamente ao avanço na técnica das artroplastias totais, muitos doentes inválidos levam uma vida praticamente normal tendo melhorado muito no que concerne à qualidade e, provavelmente, também, no que diz respeito à quantidade de vida[46].

Entretanto, no início da década de 90, Wolfe[47] e Pincus[48] observando doentes com artrite reumatóide em unidades especializadas de reumatologia verificaram, com espanto, que dez anos depois do diagnóstico ter sido efectuado muitos doentes jamais haviam tomado um fármaco de 2ª linha e que os corticosteróides não eram usados por uma larga percentagem de doentes. Com a introdução da metrologia em reumatologia e o uso de questionários de avaliação do estado funcional dos doentes em ensaios de novos fármacos como *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e o *Arthritis Impact Measurement Scale* (AIMS)[49] tornou-se evidente que havia uma correlação positiva entre a gravidade da doença e a sua mortalidade[50]. Praticamente em simultaneidade com os trabalhos de Wolfe e de Pincus, Wilske e Healey propuseram a remodelação da pirâmide, um conceito que segundo eles o tempo havia ultrapassado[51] e propuseram um novo olhar sobre a estratégia terapêutica da artrite reumatóide[52].

A nova estratégia *(« step by the bridge»)* sugerida por Wilske e Healey fundamentava-se no moderno tratamento do cancro, isto é, início da terapêutica com uma combinação de fármacos com o objectivo de obter a remissão da doença e, uma vez esta conseguida, retirada progressiva e gradual dos fármacos usados de modo a conseguir-se a manutenção da remissão da artrite reumatóide com o menor número possível de drogas. De grande importância para a implementação desta estratégia foi a concordância entusiástica de Mc Carty, um reumatologista com grande prestígio, que a propósito da proposta de Wilske e Healey escreveu num célebre editorial do *Journal of Rheumatology «supress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the egyptians»*[53]. À estratégia de Wilske e Healey entusiasticamente apoiada por Mc Carty, Fries propôs uma outra estratégia alternativa baseada na recolha de dados do sistema ARAMIS, a qual lhe permitiu comprovar que os AINE eram, provavelmente, tão ou mais tóxicos do que os fármacos de segunda linha. Essa estratégia *(«a saw-tooth strategy»)* baseava-se no uso precoce e continuado dos D.M.A.R.D. com mudanças sequênciais para novos D.M.A.R.D. sempre que os primeiros falhavam, utilizando os AINE como fármacos adjuvantes e não como drogas de base[54]. Esta estratégia deu origem à terapêutica combinada[55,56,57,58], com aumento da eficácia e redução dos efeitos adversos dos fármacos em combinação, quando comparada com os mesmos em monoterapia e deu, também, origem a um novo paradigma: o objectivo do tratamento da AR é obter a remissão da doença.

Em resumo

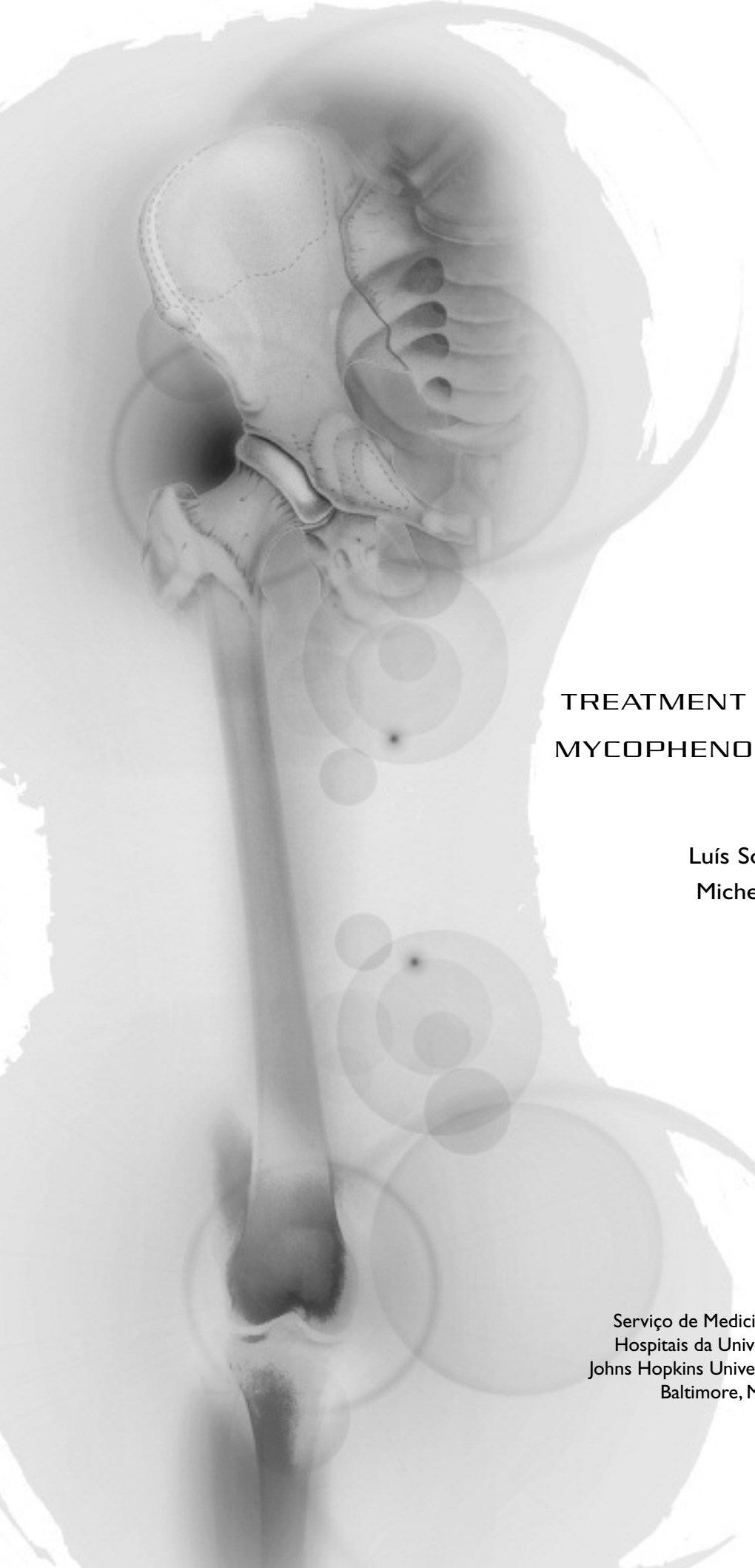
O aparecimento de novos fármacos no decurso dos últimos anos, e a mudança estratégica operada no tratamento da artrite reumatóide conduziram à atitude consensual de que a inflamação reumatóide deve ser controlada tão completamente e tão cedo quanto possível e mantida tão longamente quanto possível, não obstante, e infelizmente, continuar a haver doentes refractários a todas as terapêuticas. Por outro lado, é preciso não esquecer que todos estes avanços têm de ser compatíveis com a segurança do doente em termos de morbilidade e de mortalidade, o que nos deve levar a ser prudentes com as novas terapêuticas que antagonizam proteínas fundamentais na defesa do hospedeiro contra as infecções e na vigilância tumoral. Finalmente, é preciso, ainda, não olvidar que os doentes em remissão entram facilmente em actividade quando a terapêutica é interrompida, o que nos leva ao fundo da questão: conhecemos, hoje, bem a patogenia da AR, mas continuamos a desconhecer a sua etiologia.

Referências Bibliográficas

1. Forestier.J - Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. J.Lab.Clin.Med 1935;20:837-840
2. Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multicenter con-

trolled trial. Ann.Rheum.Dis.1961;20:315-334
3. Sambrook T.N, Browne C.D, Champion C.D. et al - Termination of treatment with gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. J.Rheumatol.1982;9:932-934
4. Epstein W.V, Henke C.J, Yelin E.H. et al - Effect of parenterally administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. Ann.Intern.Med. 1991;114:437-444
5. Wallace D - Antimarial agents and lupus. Rheum. Dis.Clin.North Am.1994;20:243-263
6. Cohen A, Calkins E - A controlled study of chloroquine as na antirheumatic agent. Arthritis Rheum. 1958; 1:297-308
7. Hamilton E,, Scott J. - Hydroxychloroquine in treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1962;5:202-212
8. Bernstein H,N. - Ocular safety of hydroxychloroquine. Ann.Ophtalmol.1991;23:292-296
9. Jaffe S.A - Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level circulating rheumatoid factor. Ann.Rheum.Dis.1963;1:588-590
10. Berry H, Liyange R, Durance C.G. et al - Trial comparing azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1976;35:542-543
11. Sinclair R.J.G, Dithie J.J.R. - Salasopirin in the treatment of Rheumatoid arthritis. Ann..Rheum.Dis. 1949;8:226-231
12. Mc Conkey B, Amos R.S, Butler E.P. et al - Salazopyrin in rheumatoid arthritis. Agent Actions 1978;8:438-441
13. Newmann V.C, Grindulis K.A, Huball S. er al - Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Leeds-Bramingham trial. BMJ 1983;287:1099-1102
14. Pinals R.S, Kaplan S.B, Lawson J.G et al - Sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 1986;29:1447-1454
15. Diaz C.J, Garcia E.L, Mechante T. - Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. Preliminary report. JAMA 1951;11:151-160
16. Levy J, Paulus H.E, Barnet E.V. et al - A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 1972;15:116-117
17. Urowitz M.B, Hunter T, Bookman A.A.M et al - Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind study comparing full dose to half dose. J.Rheumatol.1974;1:274-281
18. De Silva M, Hazleman B.L. - Long-term azathioprine in rheumatoid arthritis: a double-blind study. Ann.Rheum. Dis.1981;40:560-563
19. Cooperating Clinical Committee of the American Rheumatism Association. A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med.1970;283:883-889
20. Tugwell P, Bennett, Gent M - Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contra-indications, efficacy and safety. Ann.Intern.Med.1987;107:358-366
21. Weinblatt M.E, Coblyn J.S, Fox D.A et al - Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med.1985;312:818-822
22. Williams H.J, Wilkins R.F, Samuelson C.D.G et al - Comparisonof low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum.1985,28:721-730
23. Alarcon G.S, Trace I.C, Blackburn W.D et al - Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. Arthritis Rheum.1989;32:671-676
24. Eurico Fonseca J. e Viana de Queiroz M. - Efeitos adversos das drogas de acção lenta na terapêutica da artrite reumatóide. Experiência dos últimos 20 anos (1977-1997). Boletim CIAR 1999, IX (1):3-7
25. Strand V, Cohen S, Schiff M et al - Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunamide compared to placebo and methotrexate. Arch. Intern. Med.1999;159:2542-2550
26. Krause D, Schleusser B, Herborn G et al - Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.2000;43:14-21
27. Hermann B, Mueller W - Die therapie der cromschen polyarthritis mit cyclosporin A, einen neuen immunesupressivium AKT Rheumatol.1979;4:173-186
28. Smolen J.S,Kalden J.R, Scott D.L et al - Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. European Leflunomide Study Group. Lancet 1999;353-259-266
29. Emery P. - Disease modification in rheumatoid arthritis with leflunomide. Scand>. Rheumatol. 1999;suppl 112:9-14
30. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al - Combination therapy wit cyclosporine and methotrexate in severe Rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med. 1995;333:137-141
31. O' Dell J.R, Haire C, Erikson N et al - Efficacy of triple DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis with suboptimal response to methotrexate. J.Rheumatol.1996;23 suppl.44:72-74
32. Maini R, Breedveld F, Kalden J.R et al - Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arhritis. Arthritis Rheum. 1998;41:1552-1563
33. Weinblatt M.E, Kremer J.M, Bankhurst [a]D et al - A trial of etarnacept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients in rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340:253-259
34. Moreland L.W, Baumgastner S.W, Schiff M.H et al - Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N.Engl.J.Med.1997;337:141-147
35. Moreland L.W, Schiff M.H, Baumgastner A.D et al - Etarnacept therapy in rheumatoid arthritis. Ann.Intern.Med.1999;130:478-486
36. Moreland L.M, Cohen S.B, Baumgastner S. et al - Long-term use of etarnecept in patients with DMARD - refractory rheumatoid arthritis (abst). Arthritis Rheum.1999;42:suppl 5-401
37. Bathon J.M, Martin R.W, Fleischmann R.M et aç - A

comparison of etarnacept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med. 2000;343:1568-1593
38. Elliot M.J, Maini R.N, Feldman M et al - Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha (CA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet.1994; 344:1105-1110
39. Elliot M.J, Maini R.N, Feldman M et al - Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha (CA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet.1994;344:1125-1127
40. Maini R.N, Breedveld F.C, Kalden J.R et al - Therapy efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998;41:1552-1563
41. Lipsky P.E, van der Heidje D.M, St Clair E.W et al - Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med.2000;343:1594-1602
42. Lightfoot R.W, Mc Carty D.J editor. Arthritis and allied conditions. 10th edition Lea e Febiger, Baltimore, 1985, p 668
43. Copeman W.S.W. - Textbook of the rheumatic diseases. ch 10. 3th edition. Ed. Livingstone, London 1964:175-239
44. Kirwan J.R. - The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N.Engl.J.Med. 1995; 333:142-146
45. Wassenberg S, Rau R, Zeidler H - Low dose prednisone therapy retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis (abst). Arthritis Rheum.1999;42:suppl:5243
46. Lanpacis A, Bourme R, Rorabeck C et al - The effect of selective total hip replacement on health related quality of life. J.Bone Joint Surg.1993;75A:1619-1625
47. Wolfe F - 50 years of antirheumatic therapy: the prognosis of rheumatoid arthritis. J.Rheumatol.1990;17 suppl 22:24-32
48. Pincus T, Marcum S.B, Callahan L.F - Long term drug therapy for RA in 7 rheumatology privatic pratices: 2nd line drugs and prednisone. J.Rheumatol.1992;19:1885-1894
49. Ward J.R - Earlier intervention with second line therapies. J.Rheumatol.1990;17,suppl 25:18-23
50. Soderlin M.K, Nieminen P, Hakala M - Functional status predits mortality in a community besed rheumatoid arthritis population. J.Rheumatol.1998;25: 1895–1899
51. Wilske K.R, Healey L.A - Remodelling the pyramid: a concept whose time has come. J.Rheumatol.1989,16:565-567
52. Wilske K.R, Healey L.A - Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 1990;17,suppl 25:4-7
53. Mc Carty AJ - Supress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. J.Rheumatol. 1990;17:1115-1118
54. Fries J.F - Re-evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the «saw tooth» strategy. J. Rheumatol.1990;17 suppl 22:12-15
55. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al – Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis.N.Engl.J.Med.1995; 333:137-141
56. Maini R, St Clair E.W, Breedveld F et al - For the ATTRACT study group. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet.1999;354:1932-1939
57. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repso M et al - Comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthriyis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 1999;353:1568-1573
58. O' Dell J.R, Haire C.E, Erickson N et al - Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N.Engl.J.Med.1996; 334:1287-1291



TREATMENT OF SLE WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL

Luís Sousa Inês
Michelle Petri

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland, U.S.A.

RESUMO

O tratamento do lúpus eritematoso sistémico (LES) com corticosteróides e imunossupressores, conduziu a um notável aumento da sobrevida e redução da morbilidade da doença. Contudo, a existência de resistência à terapêutica e o risco de efeitos adversos destas medicações permanecem como problemas significativos. O micofenolato mofetil (MMF) é um novo fármaco imunossupressor, cuja eficácia e terapêutica foi já estabelecida na transplantação renal. Derivando desta experiência no campo da transplantação, o MMF tem sido usado com sucesso no LES nos últimos 5 anos. As principais indicações para o seu uso no LES têm sido a glumerulonefrite lúpica e as lesões cutâneas graves e resistentes à terapêutica com antimaláricos. Para além destas indicações, o MMF é uma alternativa promissora em todos os casos de LES resistente à terapêutica imunossupressora convencional.

Palavras-Chave: Micofenolato mofetil, Lúpus eritematoso sistémico, Glumerulonefrite lúpica.

ABSTRACT

Management of systemic lupus erythematosus (SLE) with corticosteroids and immunosuppressives has dramatically improved survival and reduced disease morbidity. However, refractory disease and adverse effects from medication remain significant problems. Mycophenolate mofetil (MMF) is a new immunosupressive drug that is of established efficacy and safety in renal transplantation. Borrowing from the transplantation field, MMF has been successfully used for SLE for the past 5 years. The major indications have been for lupus nephritis and severe cutaneous lupus unresponsive to antimalarials. MMF is also a promising alternative option in cases of SLE refractory to conventional immunossupressive treatment.

MYCOPHENOLATE MOFETIL: AN EMERGING THERAPEUTIC OPTION FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Luís Sousa Inês, M.D.*
Michelle Petri, M.D., M.P.H.**

Systemic lupus erythematosus is a chronic multisystem autoimune disease characterized by abnormalities in T and B cell function. Advances in SLE management, in particular the introduction of corticosteroids and immunosuppressives, have dramatically improved survival and reduced disease morbidity over the past several decades. However, numerous adverse effects are associated with use of these agents in SLE[1-3]. Additionally, major organ disease refractory to standard therapy remain a significant problem, particularly in lupus nephritis[4]. For these reasons, newer immunosupressive agents, with equal efficacy but less toxicity, are needed for SLE management.

Mycophenolate mofetil (MMF) is a new immunosupressive drug, is generally well tolerated and more effective than standard azathioprine regimens in preventing acute rejection of renal allografts[5-7]. In small pilot studies, MMF also showed efficacy in cardiac and liver transplantation[8-10]. On the basis of these results in solid organ transplants, MMF has been used in several autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis[11], diffuse scleroderma[12], cutaneous blistering autoimmune diseases[13] and autoimmune haemolytic anemia[14], with encouraging results. In the past few years, there has been growing evidence of MMF efficacy and tolerability as a therapeutic option for SLE, particularly in lupus nephritis.

Pharmacology of Mycophenolate Mofetil

Mechanism of Action.
Mycophenolate mofetil is a newly available organic synthetic derivative of mycophenolic acid (MPA), a natural product isolated from the mold *Penicilin glaucum* more than 100 years ago. After oral administration, MMF is rapidly hydrolyzed to MPA, the active immunosuppressive compound. The mechanism of action of MPA is based on interference with purine synthesis, through a potent, noncompetitive, reversible inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase (IMP-DH). IMP-DH is a critical, rate-limiting enzyme in the *de novo* synthesis of purines[15,16].

Guanine and adenine nucleotides are manufactured in mammalian cells through a *de novo* pathway or by recycling purine bases through a salvage pathway. Most cell types are able to use both, but proliferating B and T lymphocytes appear to rely mostly on the *de novo* pathway[16]. MMF exerts a fivefold more potent inhibition of the IMP-DH type II isoform, expressed in stimulated lymphocytes, compared with IMP-DH type I, constitutively expressed in nonreplicating cell lines[17]. This results in selective inhibition of T and B lymphocyte proliferation by MMF, with minimal effects on other organ systems[18].

In vitro, MMF blocks T and B cell proliferation, generation of cytotoxic T cells and antigen-specific antibody responses of memory B cells[19,20]. By these effects, MMF is expected to inhibit both cell--mediated and humoral immune responses. At high doses, MMF also inhibits proliferative response of fibroblasts, endothelial and smooth muscle cells[19]. The cytostatic effects of MMF are rapidly and fully reversible 16. Of note is that MMF blocks the proliferative response to cytokines, but does not inhibit the production of lymphokines by activated human helper T clones of the TH0 and TH2 subsets[16].

MMF depletes guanosine triphosphate (GTP) in lymphocytes, which is required for the glycosylation of adhesion molecules, including selectins and integrins[21]. Hence, it causes inhibition of the

*Serviço de Medicina III e Reumatologia,
Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
**Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, Maryland, U.S.A.

interactions of lymphocytes with endothelial cells and other cell types. By this mechanism, MMF may affect lymphocyte homing and recruiting into sites of inflamation.

Pharmacokinetics

MMF is usually administered by the oral route. Oral bioavailability is approximately 94%. Rapid and complete conversion of MMF to MPA by the liver occurs after oral administration. Plasma concentrations of MPA peak within 1-3 hours of a single oral dose. In circulation, MPA is approximately 98% bound to albumin. MPA undergoes glucuronidation in the liver and renal tubular cells to an inactive metabolite. Its elimination half-life is approximately 17 hours , and up to 70% of the oral dose is recovered in urine in humans[15,22]. Plasma MPA AUC is affected by renal and hepatic insufficiency, being higher in subjects with severe chronic renal impairment and lower in subjects with hepatic insufficiency[15,23]. Drug interactions appear to be limited with oral administration. Of note, absorption of MMF is decreased after administration of cholestyramine and antacids containing magnesium and aluminum, which therefore should be avoided[15].

Clinical Efficacy of Mycophenolate Mofetil in SLE

Knowledge about the mechanism of action of MMF, its successful use in prevention of rejection in solid organ transplants, and positive results in other autoimmune diseases, suggested that it might be a useful immunosuppressive drug for SLE. Additionally, in the NZB/NZW and MRLlpr/ /lpr murine models of SLE 24, 25, MMF has been shown to inhibit the development and severity of nephritis and prolong survival.

Early clinical evidence of MMF efficacy in SLE came from reports of small series of patients. Briggs *et al.*[26], from the Johns Hopkins Hospital, were the first to report successful use of MMF in lupus nephritis. Two SLE patients, with WHO class III class IV nephritis and proteinuria in the nephrotic range, experienced substantial reduction of the urinary protein excretion following introduction of MMF 1500-2000 mg daily.

Glicklich & Acharya[27] reported two patients with diffuse proliferative glumerulonephritis refractory to IV cyclophosphamide, subsequently treated with MMF. One patient responded favorably to MMF 1000 mg daily (500 mg bid), with a decrease of proteinuria to low levels, normalization of CH50 and anti-DNA antibody levels, and stabilization of serum creatinine. The second patient, after an initial improvement of renal function with 2000 mg/day (1000 mg bid) of MMF, discontinued therapy due to adverse effects.

Dooley *et al.*[28] reported 13 patients with lupus nephritis class IV (12 cases) or V (1 case). Mean duration of SLE was 9.5 years, but duration of nephritis was not reported. Twelve patients had relapsing or resistant nephritis previously treated with IV cyclophosphamide. One additional patient refused cyclophosphamide as initial therapy. The starting dose of 500-2000 mg/day of MMF was increased to 1000-2500 mg/day, divided in two administrations/day. The mean duration of therapy was 12.9 months. During MMF therapy, proteinuria significantly decreased from a mean protein-to-creatinine ratio (P/C) of 5.453.37 to 2.922.[52] ($p<0.05$). Proteinuria declined in 10 patients and serum creatinine improved or remained stable in 12 patients. The urine sediment, abnormal in all patients at baseline, normalized in six.

Li *et al.* 29 treated 23 SLE patients, with diffuse proliferative lupus nephritis refractory to cyclophosphamide and steroids, with MMF 1000-1500 mg/day. Over 9 months, the mean 24 h urine protein decreased from 3.88 to 0.75 gr and the serum creatinine from 178.4 to 94.5 mol/l. Chen *et al.*[30] treated 6 patients with lupus nephritis WHO class IV with predisolone and MMF 1000-1500 mg/day for 6 months and then 750-1000 mg/day. Five of the six patients had a significant improvement in renal function and proteinúria.

Gaubitz *et al.*[31] treated 10 SLE patients with 1500-2000 mg/day of MMF for 8 to 16 months in a open-label, uncontrolled trial. At baseline, all patients had a SLAM disease activity score of more than 12 points. Three patients had nephritis WHO class III or IV, one had CNS vasculitis, four had leuko- or thrombocytopenia, two had pleuritis and one discoid skin lesions. One patient had only musculoskeletal manifestations. Four patients had received six monthly pulses of cyclophosphamide and remained under quarterly pulses during this trial. SLAM score decreased in all patients, from a mean of 15.65.5 at baseline to 8.03.3 at six months. Mean prednisone dosage was decreased from 10.05.1 to 4.63.5 mg/day during this period.

The best evidence of MMF efficacy in SLE comes from the very recently published randomised trial of MMF versus IV cyclophosphamide in diffuse proliferative lupus nephritis, by Chan *et al.*[32]. In this trial, 21 patients were assigned to a regimen of MMF 2000 mg/day (1000 mg bid) plus oral prednisolone (group 1). The dose of MMF was reduced to 1000 mg/day at 6 months. The second group, also with 21 patients, received oral cyclophosphamide at a dose of 2.5 mg/kg/day plus oral prednisolone. At 6 months, cyclophosphamide was replaced by oral azathioprine (1.5 mg/kg/day). After 12 months, patients from both group 1 and 2 were given azathioprine 1 mg/kg/ /day plus oral prednisolone. In 16 of the patients in group 1 and 13 of those in group 2, the diagnosis of SLE was new. The mean duration of nephritis was 4.55.3 years in group 1 and 6.46.3 years in group 2. The mean nephritis activity score on renal biopsy was 8.6 in both groups (maximum score in the index = 24). At 12 months of therapy, 81% of the patients treated with MMF had a complete remission and 14% had a partial remission, as compared with 76% and 14%, respectively, of the patients treated with oral cyclophosphamide followed by azathioprine. The rates of relapse were 15% and 11%, respectively. The proportion of patients with high serum levels of anti-dsDNA antibody decreased from 81% to 10% in group 1 and from 76% to 52% in group 2. The authors concluded that the combination of MMF and prednisolone is as effective as a regimen of cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone for the treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. However, it is currently not known whether MMF is as effective as the standard therapy of diffuse proliferative glumerulonephritis, with intravenous pulse cyclophosphamide[33-35].

Safety of Mycophenolate Mofetil

MMF is a potent immunosupressive drug with more selective cytotoxic effects than other immunosupressives, such as cyclophosphamide and azathioprine. As such, a favorable safety profile was to be expected. In fact, most adverse effects of MMF are mild and seldom require discontinuation of therapy. Neurotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity are infrequent with MMF. Safety of MMF in pregnancy is not established. To date, five normal children have been born to women taking MMF[36]. However, MMF is teratogenic in rats and rabbits[37]. It is not known if MMF increases risk of malignancy. However, MMF suppresses proliferation of Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes *in vitro*, so that long term use might even be associated with a decreased risk of EBV-related lymphoma[16].

The best evidence of safety of MMF comes from its administration to a large number of patients in double-blind clinical trials for prevention of acute rejection in renal transplantation[5-7]. In these trials, a total of 501 patients received MMF 2000 mg/day and 490 patients were treated with MMF 3000 mg/day, for 6 or 12 months. The controls in one study received cyclosporine and oral corticosteroids[5], and in the other two studies, controls also received azathioprine in addition to cyclosporine and oral corticosteroids[6,7]. The principal adverse effects and opportunistic infections in these studies are shown in table I and II, respectively.

Gastrointestinal adverse events were more frequently reported in the MMF groups, particularly with the 3000 mg dosage. Patients with mild gastrointestinal complaints mostly improved with either a dose division to 3-4 times/day or dose reduction. Gastrointestinal hemorrhage, large-bowel perforation and pancreatitis were seen in small numbers of patients on MMF. Leukopenia was reported in a similar proportion in the azathioprine and MMF 2000 mg group. Pancytopenia and agranulocytosis were infrequently reported in patients receiving MMF. The observed haematological adverse events generally reverted within a week of discontinuation. Opportunistic infections were slightly more common with MMF than in the control group, but not perceptibly different from patients receiving azathioprine. In the Tricontinental study 6, overall incidence of noncutaneous malignancies after 12 months of follow-up were 3.7% in the MMF 3000 mg group, 1.8% in the patients receiving MMF 2000 mg and 2.5% in the group on azathioprine 100-150 mg/day.

In the European study[5], the proportion of patients with adverse events causing premature withdrawal was 17.6% in the MMF 2000 mg group, 25.6% in the MMF 3000 mg group and 13.9% in the control group. In the Tricontinental study[6], withdrawals because of adverse events ocurred in 13.5% of the patients from the MMF 2000 mg group, 15.2% of the MMF 3000 mg group and 14.2% of the azathioprine group. In the three studies, the slight gain in clinical benefit with the hi-

Table I: Principal adverse events in renal transplantation trials (%)

	U.S.+Tricontinental Studies[6,7]			European Study[5]		
Adverse Effect	AZA (n=326)	MMF 2 g (n=336)	MMF 3 g (n=330)	Control (n=166)	MMF 2 g (n=165)	MMF 3 g (n=160)
Abdominal pain	23.0	24.7	27.6	10.8	11.5	11.3
Nausea	24.5	19.9	23.6	2.4	4.2	6.3
Vomiting	9.2	12.5	13.6	1.2	2.4	3.8
Diarrhea	20.9	31.0	36.1	12.7	12.7	15.6
Dyspepsia	13.8	17.6	13.6	5.4	3.0	5.0
Anemia	23.6	25.6	25.8	1.8	4.2	6.8
Leukopenia	24.8	23.2	34.5	4.2	10.9	13.8

AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofetil. AZA groups in the tricontinental and U.S. studies received cyclosporine, corticosteroids, azathioprine and placebo. Control group in the european study received cyclosporine, corticosteroids and placebo

Table II: Principal opportunistic infections in renal transplantation trials (%)

	U.S.+Tricontinental Studies[6,7]			European Study[5]		
Adverse Effect	AZA (n=326)	MMF 2 g (n=336)	MMF 3 g (n=330)	Control (n=166)	MMF 2 g (n=165)	MMF 3 g (n=160)
Herpes *simplex*	19.0	17.3	20.0	6.0	14.5	11.3
Herpes *zoster*	5.5	6.0	7.3	1.8	6.7	5.0
CMV viremia	13.8	13.4	9.1	13.3	15.8	15.0
CMV invasive disease	6.1	8.0	10.9	2.4	3.0	6.9
Candida	17.5	15.8	17.3	7.8	9.7	5.6
Aspergillus/Mucor	0.3	0.3	1.2	0.6	0.0	0.0
P. carinii pneumonia	1.5	0.3	0.0	2.4	0.0	0.0

AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofetil.

gher dosage of MMF was offset by the increase in adverse effects.

In SLE, MMF is generally used in doses up to 3000 mg, as in renal transplantation, so that tolerability similar to what was found in the transplantation trials would be expected. In table III, we present the adverse events reported in patients with SLE treated with MMF[27,28,31,32]. Gastrointestinal complaints were amongst the most frequently reported. In some patients these complaints disappeared without modification of therapy[31], and in others remitted with a reduction of the MMF dose[28]. However, a few patients with severe diarrhea required a temporary or permanent discontinuation of MMF[27,28,32]. Leukopenia was reported in a few patients, and MMF was discontinued in one case of pancytopenia with associated staphylococcal pneumonia[27,28]. Interestingly, one patient with long-standing immune-mediated leukopenia and another with thrombocytopenia, experienced an increase in the haematological counts while receiving MMF[28,31]. Infections were reported in some patients, but were usually mild and justified discontinuation of MMF in only one patient, who presented with pancytopenia, staphylococcal pneumonia and fungal esophagitis[27]. In the only comparative trial in lupus nephritis reported so far[32], MMF showed a favorable safety profile as

Table III: Adverse events reported in 46 SLE patients treated with MMF[27,28,31,-32].

Adverse Event	Number of Patients	% of Patients
Nausea	5	10.9
Diarrhea	10	21.7
Vomiting	2	4.3
Pancreatitis	1	2,2
Leukopenia	2	4.3
Pancytopenia	1	2.2
Hair loss	1	2.2
Infections	18	39.1
Respiratory	11	23.9
Fungal	2	4.3
Herpes simplex	3	6.5
Herpes zoster	2	4.3
Discontinuation of MMF due to adverse events	3	6.5

MMF: mycophenolate mofetil.

Table IV: Number of patients with adverse events under treatment with MMF (group 1) or cyclophosphamide (group 2) for lupus nephritis[32]

Adverse Event	Group 1 (n=21)	Group 2 (n=21)
Infection	4	7
Respiratory	4	5
Tuberculosis	0	1
Urinary tract	0	2
Herpes zoster	2	2
Leukopenia	0	2
Hair loss	0	4
Amenorrhea	0	3
Diarrhea	1	0
Death	0	2

compared to an oral cyclophosphamide regimen (Table IV).

Clinical Experience with Mycophenolate Mofetil at the Johns Hopkins Lupus Center

Borrowing from the renal transplantation field, MMF has been used for SLE for the past 5 years. The major indications have been for lupus nephritis (either initial therapy for focal proliferative, mesangial proliferative and membranous nephritis, and as maintenance therapy after 6 months of intravenous cyclophosphamide induction therapy for diffuse proliferative glumerulonephritis), and severe cutaneous lupus unresponsive to antimalarials. MMF is usually started at 2000 mg daily (1000 mg bid). If there is insufficient response, at one month the dose is increased to 3000 mg (1000 mg tid or 1500 mg bid).

The open-label experience with MMF at the Johns Hopkins Lupus Center has been reported 38 (Table V). MMF led to a rapid and sustained improvement in disease activity in 14 of 22 SLE patients. In addition, it was corticosteroid-sparing, with a reduction in mean prednisone dose from 22 to 11 mg. There was significant improvement in serologic parameters, such as complement and anti-dsDNA. In patients with lupus nephritis, although there was a reduction in proteinuria from 4 to 2 gr daily, this failed to reach statistical significance. This means that some patients do not achieve a «complete response» with MMF, defined using NIH criteria (a reduction in proteinuria to less than 1 gr daily).

Currently the Hopkins Lupus Center is one of many sites participating in the FDA sponsored (Ellen Ginzler, M.D., M.P.H., principal investigator) randomized trial of MMF versus intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. This trial will address the complete response rates and toxicity of both regimens, including the subgroup of African-American patients, who have previously been reported to be less responsive to intravenous cyclophosphamide than Caucasians.

Conclusions

MMF is a potent immunosupressant with a good safety profile. It is effective in reducing overall disease activity in patients with moderate to severe SLE[31,38]. MMF is a promising alternative option in cases of SLE refractory to conventional immunos-

Table V: Outcome of treatment of 22 SLE patients with MMF at the Johns Hopkins Lupus Center[38]

Parameters	Baseline	One month	p value	Last month	p value
PGA	1.82	1.32	0.03	1.09	0.002
SLEDAI	6.00	3.39	0.05	2.70	0.009
Prednisone (mg/dl)	22.00	24.24	n.s.	11	0.01
Proteinuria (dip)	1.93	1.61	n.s.	1.32	n.s.
C3 (mg/dl)	89.75	102.40	n.s.	104.20	n.s.
C4 (mg/dl)	18.75	22.43	n.s.	25.2	0.05
Anti-dsDNA	159.75	99.13	n.s.	12.7	0.04
24-h urine proteine (g)	4.36	1.77	n.s.	2.01	n.s.

PGA: Physician Global Assessment of disease activity. MMF: Mycophenolate mofetil.

supressive treatment[31]. There is evidence that treatment with MMF is as effective and has fewer side effects than sequential treatment with cyclophosphamide followed by azathioprine for patients with diffuse proliferative lupus nephritis[32]. More studies are required to establish the role of MMF in SLE, especially in the treatment of lupus nephritis. Cost-benefit analysis should also be addressed, as the high cost of MMF may limit more widespread use.

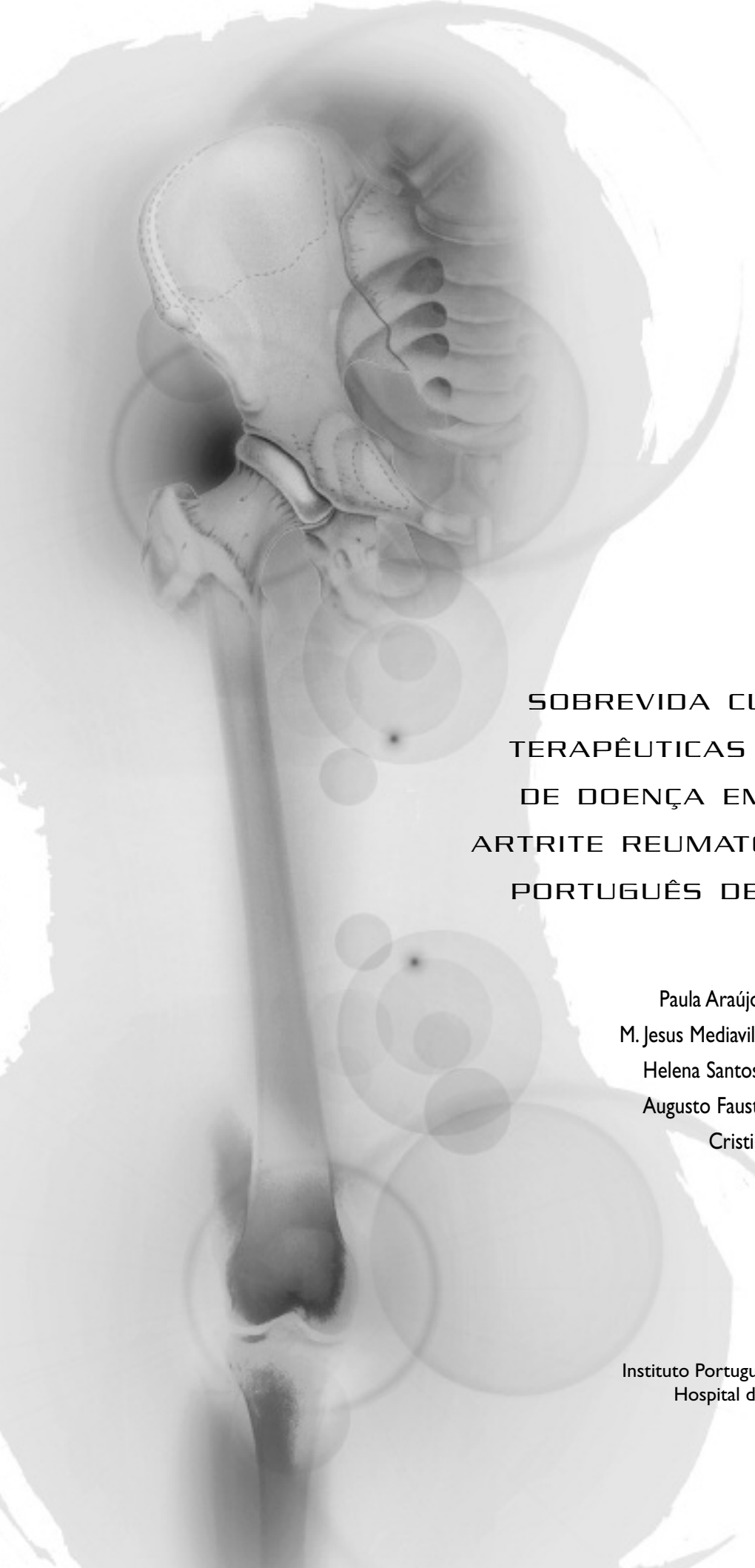
Endereço para correspondência:

Dr. Luís Sousa Inês.
Serviço de Medicina III e Reumatologia dos
Hospitais da Universidade de Coimbra.
Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra.

References

1. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in Systemic Lupus Erythematosus and its Association With Corticoesteroids. Arthritis Rheum 2000; 43: 1801-1807.
2. Klippel JH. Systemic Lupus Erythematosus: Management. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: Mosby, 1998: 7.7.1-7.7.8.
3. Klippel JH. Systemic Lupus Erythematosus. Treatment-Related Complications Superimposed on Chronic Disease. JAMA 1990; 263: 1812-1815.
4. Dooley MA, Hogan S, Jennette CJ, Falk RJ. Cyclophosphamide Therapy for Lupus Nephritis: Poor Renal Survival in Black Americans. Kidney Int 1995; 51: 1188-1195.
5. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-Controlled Study of Mycophenolate Mofetil Combined with Cyclosporin for Prevention of Acute Rejection. Lancet 1995; 345: 1321-1325.
6. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A Blinded, Randomized Clinical Trial of Mycophenolate Mofetil for the Prevention of Acute Rejection in Cadaveric Renal Transplantation. Transplantation 1996; 61: 1029-1037.
7. Sollinger HW. Mycophenolate Mofetil for the Prevention of Acute Rejection in Primary Cadaveric Renal Allograft Recipients. Transplantation 1995; 60: 225-232.
8. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP et al. Mycophenolic Acid Morpholinoethylester (RS-61443) Is a New Immunosuppressant That Prevents and Halts Heart Allograft Rejection by Selective Inhibition of T- and B-Cell Purine Synthesis. Transplant Proc 1990; 22: 1659-1662.
9. Kirklin J, Bourge RC, Naftel DC, et al. Treatment of Recurrent Heart Rejection with Mycophenolate Mofetil (RS-61443): Initial Clinical Experience. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 444-450.
10. Klintmalm GB, Ascher NL, Busuttil RW, et al. RS-61443 for the Treatment-Resistant Liver Rejection. Transplant Proc 1993; 25: 697.
11. Goldblum R. Therapy of Rheumatoid Arthritis with Mycophenolate Mofetil. Clin Exp Rheumatol 1993; 11 (Suppl 8): S 117-S 119.
12. Stratton J, Wilson H, Black CM. Pilot Study of Anti-Thymocyte Globulin Plus Mycophenolate Mofetil in Recent-Onset Diffuse Scleroderma. Rheumatology 2001; 40: 84-88.
13. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate Mofetil: A New Therapeutic Option in the Treatment of Blistering Autoimmune Diseases. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 957-960.
14. Zimmer-Molsberger B, Knauf W, Thief E. Mycophenolate Mofetil for Severe Autoimmune Haemolytic Anemia. Lancet 1997; 350: 1003-1004.
15. Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial R, et al. Mycophenolate Mofetil. Pharmacotherapy 1997; 17: 1178-1197.
16. Allison AC & Eugui EM. Preferential Suppression of Lymphocyte Proliferation by Mycophenolic Acid and Predicted Long-Term Effects of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. Transplant Proc 1994; 26: 3205-

3210.
17. Natsumeda Y, Carr SF. Human Type I and II IMP Dehydrogenase as Targets. Ann NY Acad Sci 1993; 696: 88-93.
18. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD, Eugui EM. Mechanisms of Action of Mycophenolic Acid. Ann NY Acad Sci 1993; 696: 63-87.
19. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte Selective Cytostatic and Immunosuppressive Effects of Deoxyguanosine Nucleotide Depletion. Scand J Immunol 1991; 33: 161-173.
20. Burlingham WJ, Grailer AP, Hullett DA, Sollinger HW. Inhibition of both MLC and In Vitro IgG Memory Response to Tetanus Toxoid by RS-61443. Transplantation. 1991; 51: 545-547.
21. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, et al. Mycophenolic Acid and Brequinar, Inhibitors of Purine and Pyrimidine Synthesis, Block the Glycosylation of Adhesion Molecules. Transplant Proc 1993; 25 (Suppl 2): 67-70.
22. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and Bioavailability of Mycophenolate Mofetil in Healthy Subjects After Single-Dose Oral and Intravenous Administration. J Clin Pharmacol 1996;36: 315–324.
23. Parker G, Bullingham R, Kamm B, Hale M. Pharmacokinetics of Oral Mycophenolate Mofetil in Volunteer Subjects with Varying Degrees of Hepatic Oxidative Impairment. J Clin Pharmacol 1996; 36: 332-344.
24. McMurray RW, Elbourne KB, Lal S. Mycophenolate Mofetil Prevents Lupus Nephritis and Mortality in the Female B/W Mouse Model of SLE. Arthritis Rheum 1997; 40: S 324.
25. Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H. Beneficial Effect of the Inosine Monophosphate Dehydrogenase Inhibitor Mycophenolate Mofetil on Survival and Sverity of Glumerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)-Prone MRLlpr/lpr mice. Clin Exp Immunol 1999; 116: 534-541.
26. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. Am J Kidney Dis 1998; 31: 213-217.
27. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate Mofetil Therapy for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. Am J Kidney Dis 1998; 32: 318-322.
28. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 833-839.
29. Li L-S, Hu W-X, Zhou H, Liu Z-H. Clinico-pathological Evaluation of Mycophenolate Mofetil (MMF) Therapy in Twenty-three Cases of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis (SLE-DPGN). J Am Soc Nephrol 1999; 10: 172.
30. Chen Y, Lu F, Li A et al. Mycophenolate Mofetil Combined with Corticosteroid to Treat Type IV Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 98.
31. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Open Pilot Trial. Lupus 1999; 8: 731-736.
32. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. N Engl J Med 2000; 343: 1156-1162.
33. Chan TM, Li FK, Wong RWS, et al. Sequential Therapy for Diffuse Proliferative and Membranous Lupus Nephritis: Cyclophosphamide and Prednisolone Followed by Azathioprine and Prednisolone. Nephron 1995; 71: 321-327.
34. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled Trial of Pulse Methylprednisolone Versus Two Regimens of Pulse Cyclophosphamide in Severe Lupus Nephritis. Lancet 1992; 340: 741-745.
35. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: Identification of Specific Pathologic Features Affecting Renal Outcome. Kidney Int 1984; 25: 689-695.
36. Armenti VT, Moritz MJ, Radomski JS et al. Pregnancy and Transplantation. Graft 2000; 3: 59-63.
37. Hoffman-La Roche Inc. Cellcept (Mycophenolate Mofetil) Product Information, 1995.
38. Petri M. Mycophenolate Mofetil Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl): S 303.



SOBREVIDA CUMULATIVA DAS TERAPÊUTICAS MODIFICADORAS DE DOENÇA EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE DO INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

Paula Araújo, Luís Miranda,
M. Jesus Mediavilla, Manuela Parente,
Helena Santos, Eugénia Simões
Augusto Faustino, João Ramos,
Cristina Catita

Instituto Português de Reumatologia
Hospital de Santa Maria

RESUMO

Introdução: A maioria dos estudos convencionais existentes que avaliam a eficácia das terapêuticas de fundo da artrite reumatóide são de curta duração, uma vez que estudos de longa duração requerem uma complexa logística e são de elevado custo. Como alternativa à avaliação da eficácia duma terapêutica de fundo é a avaliação da sua sobrevida comulativa, isto é, compara-se a probabilidade comulativa de um doente continuar sob uma determinada terapêutica de fundo e a análise das razões da sua descontinuação.
Objectivos: Avaliar a duração do tratamento com terapêuticas modificadoras da artrite reumatóide (AR) e as razões da sua descontinuação em doentes com AR do Instituto Português de Reumatologia.
Material e métodos: Foram estudados os registos de 128 doentes com o diagnóstico de AR, tratados consecutivamente com seis *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), nomeadamente o metotrexato, os sais de ouro, a D-penicilamina, a ciclosporina, a sulfasalazina e os anti-maláricos entre os anos de 1974 e 2000. A azatioprina foi excluída do estudo devido ao reduzido número de administrações. Foi usado o teste Kaplan-Meier para o cálculo da sobrevida comulativa terapêutica, tendo-se assumido como estatisticamente significativo os valores de $p<0,05$.
Resultados: Dos 128 doentes com artrite reumatóide estudados, 114 eram do sexo feminino e 14 do sexo masculino. A idade média foi de 60,1±13,0 dp anos. A duração média de doença foi de 195,4 meses, sendo o início monoarticular em 17 doentes e poliarticular em 82 doentes. A seropositividade para factores reumatóides com título >1/80 esteve presente em 95 doentes (74,2%). Das manifestações extra-articulares salienta-se a presença de nódulos subcutâneos em 22 doentes (17,2%) e a amiloidose AA em 8 doentes (6%). Todos os doentes foram tratados em algum período da sua AR simultaneamente com AINES e corticosteróides (prednisona em doses médias ≤ 10mg/dia). Durante o período que abrangeu o estudo foram efectuadas 315 prescrições terapêuticas com DMARDs: 99 tratados com sais de ouro, 84 com metotrexato, 50 com anti-maláricos, 35 com sulfasalazina, 30 com ciclosporina A e 22 com D-Penicilamina. Das 315 prescrições registaram-se 96 descontinuações terapêuticas. A principal causa de descontinuação por efeitos secundários, foram as alterações mucocutâneas com os sais de ouro (63,2%) e os efeitos gastro-intestinais com o metotrexato (61,5%).
Conclusão: A sobrevida terapêutica com MTX foi significativamente superior que com outros DMARDs ($p<0,05$), excepto para a ciclosporina A. No entanto a ciclosporina A e outros DMARDs comparados entre si não apresentam uma diferente sobrevida comulativa com significado estatisticamente significativo. Se analisarmos os efeitos secundários que requerem a descontinuação terapêutica, o metotrexato foi superior aos sais de ouro e aos anti-maláricos. Se analisarmos a eficácia terapêutica, o metotrexato é a terapêutica de fundo mais eficaz e destaca-se dos sais de ouro e dos anti-maláricos. Os sais de ouro destacam-se pela sua ineficácia, seguido da sulfasalazina e da ciclosporina A.

ABSTRACT

Introduction: Conventional studies of anti-rheumatic therapy efficacy are short-term studies. Long term comparative studies are complex and have high costs. An alternative is to assess the long-term effectiveness (duration of treatment measure) of DMARDs.
Objective: To evaluate the duration of treatment and the reasons for discontinuing therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients from the Portuguese Institute of Rheumatology.
Patients and Methods: We studied 128 RA arthritis patients treated with six DMARDs, cyclosporine A, sulfasalazine, antimalarians, gold salts, methotrexate, D-penicillamine, between 1974 and 2000. Azathioprine was excluded from the study because of the small number of administrations. We analyse the average median survival of each six DMARDs, calculated by Kaplan-Meier method. Statistical significance $p<0,05$.
Results: From the 128 RA patients studied 114 were female. The mean age was 60,1±13,0 SD years. The mean duration of disease was 60,1±13,0 SD years. There was a polyarthritic beginning in 82 patients and monoarthritic in 17 patients. Seropositive arthritis (rheumatoid factor titter > 1/80) was detected in 95 patients (74,2%). The most common extra-articular manifestations weresubcutaneous nodules at 22p. (17,2%) and amyloidosis AA in 8 patients (6%). All patients were treated with NSAIDs and corticosteroids (mean dose < 10 mg/day) at some period of the disease. During the study period, DMARDs were started 315 times: gold salts (99), methotrexate (84), anti-malarians (50), sulfasalazine (35), cyclosporine A (30), D-penicillamine (22). We recorded 96 discontinuations after a total of 315 starts of DMARD treatment. The most common adverse reactions were mucocutaneous abnormalities with gold salts (62,3%) and gastrointestinal side effects with methotrexate (61,5%).
Conclusion: Drug survival for methotrexate was significantly higher than that of the other DMARDs ($p<0,05$) except for cyclosporine A. Besides that, cyclosporine A and all the others cross compared DMARDs didn't have different cumulative survival with statistical significance. If we analyse adverse reactions that required discontinuation, methrotexate was superior to gold salts and anti-malarians. Methotrexate is the most effective and detached from gold salts and antimalarians. Gold salts are detached for their ineffectiveness followed by sulfasalazine and cyclosporine A.

SOBREVIDA CUMULATIVA DAS TERAPÊUTICAS MODIFICADORAS DE DOENÇA EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE DO INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

Paula Araújo,[*] Luís Miranda,[*] M. Jesus Mediavilla[**]
Manuela Parente,[**] Helena Santos,[**] Eugénia Simões[**]
Augusto Faustino,[**] João Ramos,[***] Cristina Catita[***]

Introdução

A maioria dos estudos convencionais existentes que avaliam a eficácia das terapêuticas de fundo da artrite reumatóide são de curta duração, uma vez que estudos de longa duração[1-2] requerem uma complexa logística e são de elevado custo. Estudos clínicos randomizados comparativos entre terapêuticas de fundo na artrite reumatóide não evidenciam vantagens de uma terapêutica sobre outra[3], assim a escolha duma terapêutica de fundo deve basear-se na máxima eficácia e toxicidade mínima[4].

Como alternativa à avaliação da eficácia duma terapêutica de fundo é a avaliação da sua sobrevida comulativa, isto é, compara-se a probabilidade comulativa de um doente continuar sob uma determinada terapêutica de fundo e a análise das razões da sua descontinuação.

Vários estudos indicam uma maior sobrevida comulativa do Metotrexato (MTX), comparativamente à Sulfasalazina[5] (SSZ) à Ciclosporina A[6] (CyA) à D- Penicilamina[7] (D-P) à Azatioprina[7] ou mesmo aos Sais de Ouro[7] (SO).

Objectivos

Avaliar a duração do tratamento com terapêuticas modificadoras da artrite reumatóide e as razões da sua descontinuação (efeitos secundários, perda de eficácia) em doentes com artrite reumatóide do Instituto Português de Reumatologia.

Material e Métodos

Neste estudo, foram revistos e estudados os registos de 128 doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide (de acordo com os critérios *da American Reumatic Association,* 19878), tratados consecutivamente com seis *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), nomeadamente o MTX os SO, a D-P, a CYA, a SSZ e os anti-maláricos (AM) entre os anos de 1974 e 2000, inclusivamente. Neste estudo retrospectivo a selecção e inclusão dos doentes abrangeu um largo período de análise, com consequentemente elevado número de conjugações de DMARDs.

A escolha dos DMARDs foi feita de acordo com a preferência do médico assistente. Quando uma terapêutica se demonstrou ineficaz ou não pode ser continuada devido a toxicidade, foi substituída por outro DMARD.

Os DMARDs foram administrados nas seguintes doses:
MTX (PO): mínimo 5 mg/semana; máximo 15 mg/semana
SO (IM): mínimo 20 mg/semana; máximo 50 mg/semana
CyA (PO): mínimo 75 mg/ dia; máximo 150 mg/dia
SSZ (PO): mínimo 1,5 gr/ dia; máximo 2 gr/dia
AM (PO): 400 mg/ dia
D-P (PO): 600mg/ dia

Os doentes tratados com azatioprina foram excluídos do estudo devido ao reduzido número de administrações.

[*]Interno do 5º ano do Internato Complementar de Reumatologia
[**]Assistente Hospitalar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia
[***] Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria (Ex-Reumatologista do Instituto Português de Reumatologia)

A) Critérios de descontinuação terapêutica:
As causas de descontinuação terapêutica foram:
– Toxicidade: consiste em todo o efeito adverso que requer a descontinuação terapêutica[9-10].
– Ineficácia: definida pela ausência de benefício clínico em qualquer altura do seguimento depois de um tempo mínimo de administração de 4 semanas e máximo de 6 meses consoante o tipo de DMARDs e após o ajustamento da dose[11].

O seguimento dos doentes foi efectuada cada 3 a 4 meses com:
– avaliações clínicas: pela análise dos registos referentes ao início da terapêutica, a dose máxima administrada, a data e a causa da descontinuação terapêutica e os efeitos secundários.
– avaliações laboratoriais:
  doentes sob terapêutica com SO e D-P
    – hemograma , urina II
  doentes sob terapêutica com MTX
    – hemograma, provas de função hepática (TGO, TGP, FA, gGT), provas de função renal (ureia, creatinina), albumina
  doentes sob terapêutica com CyA
    – hemograma, provas de função renal, urina II, ác.urico, perfil lipídico
  doentes sob terapêutica com SSZ
    – hemograma, urina II
  doentes sob terapêutica com AM
    – hemograma
    – avaliações anuais Oftalmológicas (nos doentes sob terapêutica com AM)

B) Análise estatística:
Foi calculada a sobrevida comulativa terapêutica, isto é, a probabilidade cumulativa de um doente continuar o tratamento, pelo teste Kaplan-Meier. A análise inicial tem como *«end point»* a descontinuação terapêutica, sem estratificação. Posteriormente, foi feita a análise das causas de descontinuação terapêutica em função da toxicidade e da ineficácia, separadamente. Foram incluídos do estudo os doentes que mantinham a terapêutica de fundo no momento da análise (vantagem que o método estatístico usado permite). Foi assumido como estatisticamente significativo os valores de $p<0,05$.

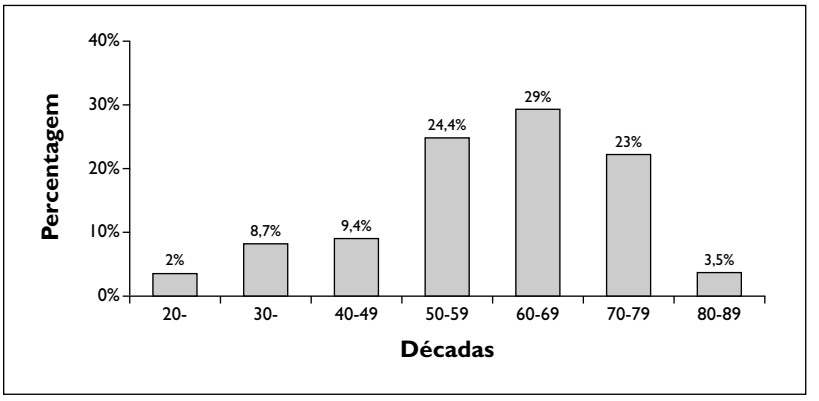
As análises categóricas foram efectuadas pelo teste χ^2.

Resultados

A) Características dos doentes
Dos 128 doentes com artrite reumatóide estudados, 114 eram do sexo feminino e 14 do sexo masculino. A idade média foi de 60,1±13,0 dp anos (mínimo 25, máximo 89), resultante dum predomínio de doentes na 6ª década (Quadro 1).

Esta população apresentava em média 195,4 meses (16,2 anos) de duração de doença, sendo o início monoarticular em 17 doentes e poliarticular em 82 doentes. A seropositividade para factores reumatóides com título >1/80 esteve presente em 95 doentes (74,2%). Das manifestações extra-articulares salienta-se a presença de nódulos subcutâneos em 22 doentes (17,2%), amiloidose AA em 8 doentes (6%). Todos os doentes foram tratados em algum período da sua AR simultaneamente com AINES e corticosteróides (prednisona em doses médias 10mg/dia; mínimo 5mg/dia e máximo 15mg/dia).

Dos 128 doentes com artrite reumatóide sob terapêutica com DMARDs foram efectuadas 315 prescrições: 99 tratados com SO, 84 com MTX (tratamento com MTX desde 1989), 50 com AM, 35 com SSZ, 30 com CyA e 22 com D-P. Foi incluído no estudo quer as novas administrações quer as readministrações.



Quadro 1. Idade dos doentes distribuído por décadas

B) Análise da sobrevida média (Figura 1)
A sobrevida média variou entre 63,1 meses e 28,2 meses. As terapêuticas de fundo com a sobrevida média mais curta foram os AM (28,2 meses) e a SSZ (29,4 meses); sobrevida

Figura 1. Tempo de sobrevida média dos 6 DMARDs na artrite reumatóide

DMARDs	Sobrevida média	Sobrevida comulativa (2 anos)	Sobrevida comulativa (4 anos)	Descontinuação por Ineficácia	Descontinuação por toxicidade
Metotrexato	63,1 m.	65,2%	46,7%	13,1%	25%
Sais de Ouro	55,9 m.	48,9%	29,8%	21,2%	48,4%
D-Penicilamina	38,9 m.	50%	27,3%	33,3%	59%
Ciclosporina A	31,4 m.	57,2%	0	16,7%	23,3%
Sulfasalazina	29,4 m.	27%	0	22,8%	42,8%
Anti-maláricos	28,2 m.	37%	16%	52%	28%

Figura 1. Tempo de sobrevida média dos 6 DMARDs na artrite reumatóide.

média intermédia CyA (31,4 meses), D-P (38,9 meses) e SO (55,9 meses).

C) Análise da sobrevida comulativa (tabela 1)
Das 315 prescrições de DMARDs, foram registadas 96 descontinuações.

A figura 2 representa a sobrevida comulativa dos 6 DMARDs administrados sem estratificação, isto é, tendo como *«end point»* a descontinuação terapêutica.

A probabilidade de um doente com artrite reumatóide em que foi administrado MTX de continuar a terapêutica ao fim de 2 anos é de 65% e ao fim de 4 anos é de 46,7%. Com a SSZ a probabilidade de um doente medicado com SSZ continuar a terapêutica ao fim de 2 anos é apenas de 27% e ao fim de 4 anos é nula. A análise da sobrevida comulativa com a CyA aos 4 anos foi excluída dada a ausência de tratamentos aos 4 anos de seguimento.

D) Causas da descontinuação dos DMARDs (tabela 2)
Existem múltiplas razões para a descontinuação dos DMARDs, desde a ineficácia, efeitos secundários, custo, factores psicológicos, fibromialgia, remissão, não *compliance,* factores não médicos como o expirar da prescrição ou o mau entendimento entre médico e doente.

Neste estudo a principal causa de descontinuação dos DMARDs deveu-se à toxicidade excepto para os AM, que se deveu sobretudo à ineficácia terapêutica.

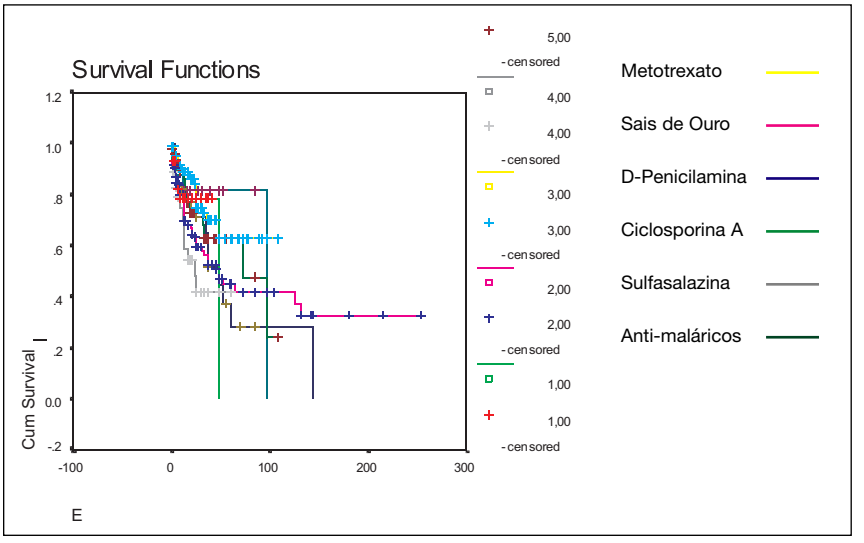


Figura 2. Sobrevida cumulativa dos 6 DMARDs sem estratificação

A figura 3 representa a sobrevida comulativa da terapêutica em função da ineficácia e revela o MTX como a terapêutica mais eficaz, destacando-se dos SO e dos AM. Comparativamente aos restantes DMARDs a superioridade da eficácia do MTX não foi estatisticamente significativa. Os SO distinguem-se pela sua ineficácia seguido da SSZ e da CyA.

A figura 4 representa a sobrevida terapêutica em função da toxicidade e revela a superioridade esta-

Tabela I. Sobrevida média, sobrevida comulativa aos 2 e 4 anos e causas de descontinuação terapêutica

DMARDs	Sobrevida média	Sobrevida comulativa (2 anos)	Sobrevida comulativa (4 anos)	Descontinuação por Ineficácia	Descontinuação por toxicidade
Metotrexato	63,1 m.	65,2%	46,7%	13,1%	25%
Sais de Ouro	55,9 m.	48,9%	29,8%	21,2%	48,4%
D-Penicilamina	38,9 m.	50%	27,3%	33,3%	59%
Ciclosporina A	31,4 m.	57,2%	0	16,7%	23,3%
Sulfasalazina	29,4 m.	27%	0	22,8%	42,8%
Anti-maláricos	28,2 m.	37%	16%	52%	28%

Tabela II. Causas de descontinuação terapêutica (DMARDs) por toxicidade

DMARDs	Gastro-intestinal	Derma.	Nefro.	Hemato.	S. Nervoso	Oftal.	Obste.	Pulm.	Cardiovasc.
Metotrexato	61,5%	30,7%	23,5%	3,8%	0	0	0	0	0
Sais de Ouro	8,2%	63,2%	16,3%	12,2%	0	0	2%	0	0
D-Penicilamina	25%	0	0	25%	50%	0	0	0	0
Ciclosporina A	57,1%	14,3%	0	0	0	0	0	14,3%	14,3%
Sulfasalazina	40%	60%	0	0	0	0	0	0	0
Anti-maláricos	50%	10%	10%	0	0	30%	0	0	0

tisticamente significativa do MTX comparativamente aos SO e aos AM.

Dos efeitos secundários dos DMARDs (Tabela 2) as alterações mucocutâneas foram a principal causa de descontinuação dos SO (63,2%)[12], seguido da proteinúria (16,3%).

A incidência das queixas gastro-intestinais foi o principal factor limitante no uso de MTX nos doentes com artrite reumatóide (61,5%). Também o uso de AM causou intolerância GI em 50% dos doentes.

Discussão

O presente estudo resumiu a experiência do uso das terapêuticas de fundo em 128 doentes do Instituto Português de Reumatologia com artrite reumatóide. As conclusões relativas à toxicidade e eficácia devem ser efectuadas com cuidado dado às várias limitações do estudo (os critérios do estudo podem constituir um factor de erro):

1. Apesar da decisão de iniciar ou parar uma terapêutica de fundo ter sido guiada por factores objectivos, a decisão final dependeu da opinião do médico assistente. Assim, os resultados obtidos não excluem uma possível influência do médico assistente.
2. Separar a toxicidade da eficácia terapêutica é uma forma simplista de explicar um processo que interage. É importante reconhecer que a eficácia e os efeitos secundários duma terapêutica por vezes interagem. Por exemplo: se perante uma terapêutica houver uma considerável eficácia, os efeitos secundários ligeiros a moderados podem ser tolerados, contrariamente quando a eficácia é limitada ou ausente, a existência simultânea de toxicidade ligeira pode causar a descontinuação terapêutica.

Sendo este estudo retrospectivo, é provável que as verdadeiras razões da descontinuação terapêutica não tenham sido obtidas em todos os

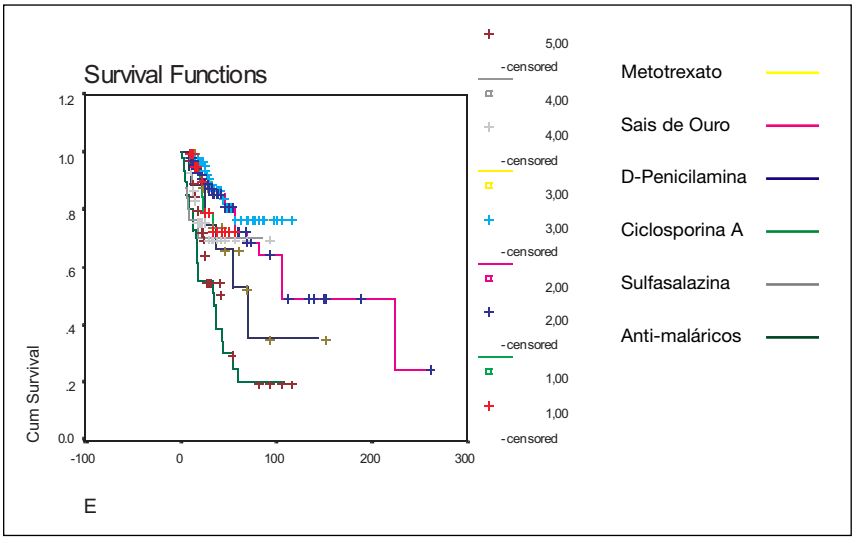


Figura 3. Sobrevida cumulativa dos 6 DMARDs em função da ineficácia

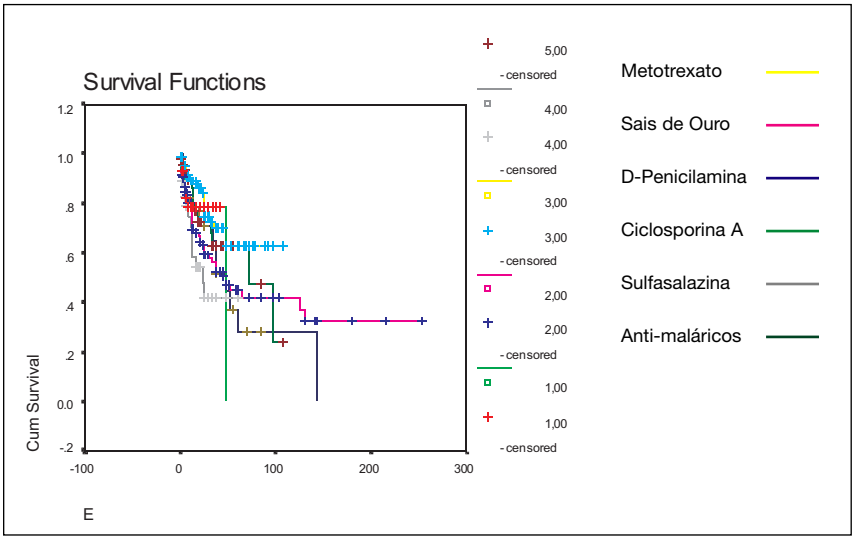


Figura 4. Sobrevida cumulativa dos 6 DMARDs em função da toxicidade

casos. Por exemplo, seria de esperar encontrar uma percentagem de casos em que a descontinuação terapêutica resultasse da combinação ineficácia e toxicidade.

Uma vez que todos os doentes incluídos neste estudo foram tratados nalgum período da sua doença simultaneamente com AINES e corticosteróides a incidência das queixas dispépticas poderá ser motivada por esta associação, sendo difícil imputá-las apenas aos DMARDs.

Devido a todas as dificuldades que encontramos, é preferível considerar como melhor modelo de expressão do balanço entre a eficácia e a toxicidade a análise da sobrevida comulativa (tempo de uso da terapêutica).

Apesar das limitações atrás referidas, os resultados obtidos podem ser úteis na escolha dos DMARDs na terapêutica da artrite reumatóide, devido quer ao longo período que abrangeu o estudo, quer ao elevado número de doentes envolvidos.

De salientar que da comparação deste estudo com estudos anteriores[7], obteve-se melhores resultados na sobrevida média com os SO[13] e a D-P e piores resultados com os AM. No entanto, o nosso estudo mostrou resultados semelhantes à maioria dos estudos com MTX e a SSZ[14-15-16-17-18].

De referir que apesar da população alvo deste estudo apresentar uma média de idade elevada (60 anos), o perfil de toxicidade encontrado que induziu a descontinuação terapêutica foi semelhante a outros estudos[9–10–18–19].

Uma enorme variedade de factores genéticos e ambienciais podem explicar as diferenças encontradas, nomeadamente:

- factores genéticos: a tipagem HLA pode estar na base do padrão de toxicidade encontrado na nossa população.
- factores ambienciais: álcool, obesidade, doenças intercorrentes, podem ser factores modificadores da sobrevida dos DMARDs na nossa população.

No futuro, novos estudos da sobrevida comulativa das terapêuticas de fundo devem analisar outros factores não estudados no presente estudo, que podem influenciar a sobrevida média, como:

– idade do doente, nível educacional, estado psicológico, presença de fibromialgia, ordem de administração dos DMARDs (os primeiros DMARDs administrados têm maior probabilidade de apresentar maior sobrevida terapêutica), gravidade da doença ou administração simultânea de corticosteróides.

Conclusões

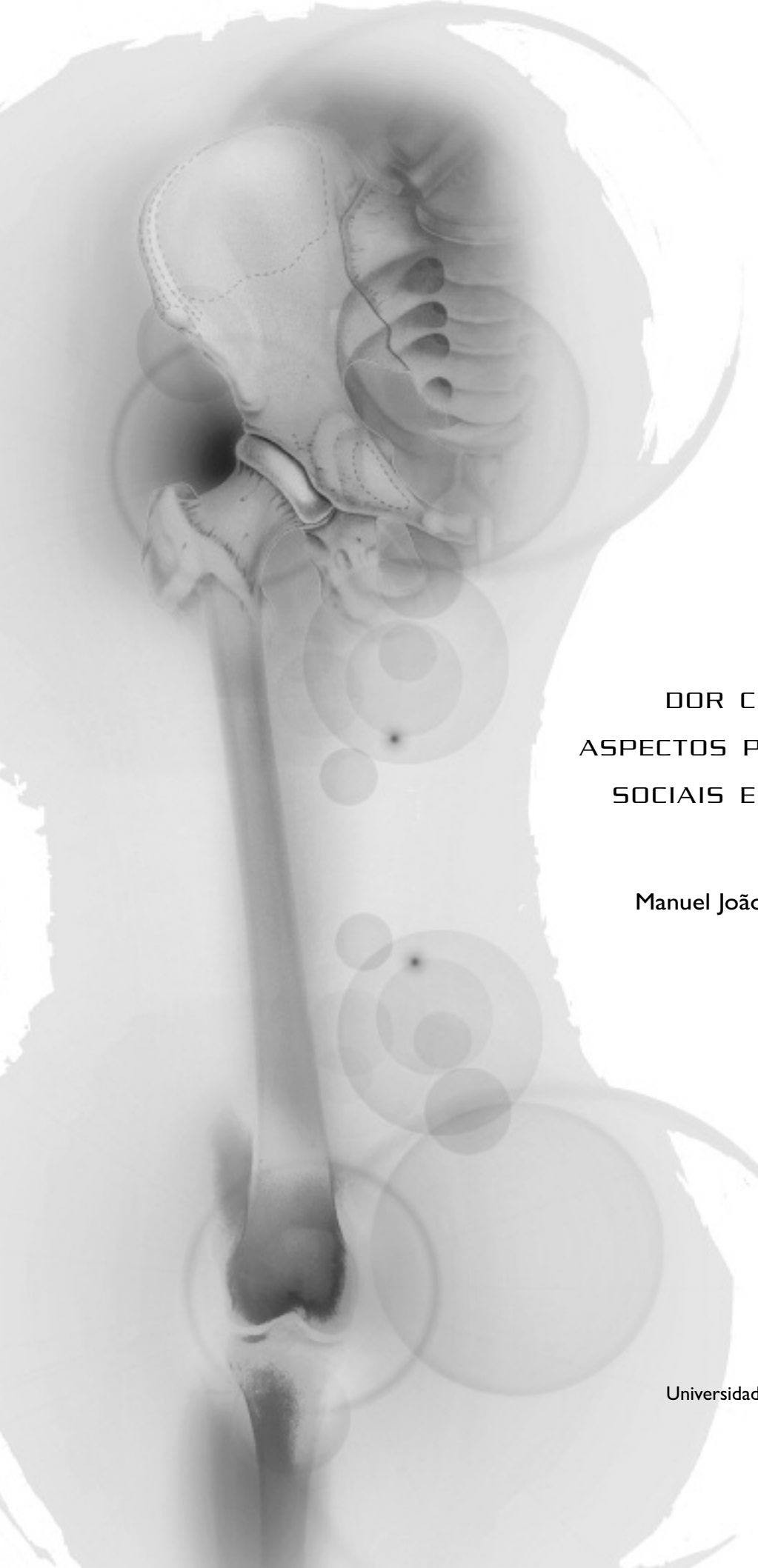
O estudo da sobrevida de 6 terapêuticas de fundo em 128 doentes com artrite reumatóide do Instituto Português de Reumatologia num período de 26 anos permitiu concluir:

– A sobrevida terapêutica com MTX foi significativamente superior que com outros DMARDs ($p<0,05$), excepto para a CyA. No entanto, a CyA e outros DMARDs comparados entre si não apresentam uma diferente sobrevida comulativa com significado estatisticamente significativo.
– Se analisarmos os efeitos secundários que requerem a descontinuação terapêutica, o MTX foi superior aos SO e aos AM.
– Se analisarmos a eficácia terapêutica, o MTX é a terapêutica de fundo mais eficaz e destaca-se dos SO e dos AM. Os SO destacam-se pela sua ineficácia, seguido da SSZ e da CyA.

Neste estudo é possível obter informações sobre a eficácia/tolerância dos DMARDs num grupo de doentes com AR, que representam uma realidade clínica particular do Sul da Europa (explicado por diferentes factores genéticos, ambientais). Este estudo fornece dados importantes para a prática reumatológica portuguesa.

Referências Bibliográficas:

1. Pincus T. Rheumatoid arthritis: disappointing long-term outcomes despite successful short term clinical trials. J Clin Epidemiol. 1988; 41: 1037-1041.
2. Hawley D J, Wolfe F. Are the results of controlled clinical trials and observational studies of second line therapy in rheumatoid arthritis valid and generalizable as measures of rheumatoid arthritis outcome; an analysis of 70 published reports. J. Rheumatol. 1991; 18:951-953.
3. Felson D T, Anderson J J, Meenan R F. The Comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analyses. Arthritis Rheum. 1990; 33:1449-1461.
4. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology. 1995; Vol. 9, No 4: 619-632.
5. Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Saunders LD et al. Use of second line drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in Edmondon, Alberta. Patterns of prescription and longterm effectiveness. J Rheumatol. 1995; 22 (5): 836-843.
6. Spadaro A, Taccari E, Mohtadi B et al. Life-table analysis of cyclosporin A treatment in psoriatic arthritis: comparison with other disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol 1997; 15(6): 609-614.
7. De La Mata J, Blanco F J, Gómez-Reino J J. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 1995; 54: 881-885.
8. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988; 31;315-324.
9. Sing G, Fries J F, Williams C A, et al. A. Toxicity profiles of disease modifying anti-rheumatic drugs in RA. J Rheumatol. 1991; 18:188-198.
10. Fries J F, Williams C A, Ramey D, Bloch D A. The relative toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs. Arthritis Rheum. 1993; 36:297-306.
11. Dougados M. Methodes d Evaluation de la Polyarthrite Rhumatoïde. Rev. Port. Reumatol. 1997; 8: 79: 2111-2126.
12. Bendix G, Bjelle A. Outcome of parental gold therapy in RA patients: A comparison between two periods using life-table analysis. 1991; 30:407-412.
13. Carmona L, Ortiz A. Factores preditivos de toxicidad y remisión de la arthritis reumatoide en el tratamiento con sales de oro parentales. Rheuma num.1999;3:25-28.
14. Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, et al. P. Longterm Methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year followup of 460 patients treated in community practice. J Rheumatol. 2000; 27:1864-1871.
15. Hamdy H, Mckendry R J, Mieris E, Liver J A. Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A twenty-four week controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 1987; 30: 361-368.
16. Pincus T, Marcum S B, Callahan L F. Long term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: second line drugs and prednisone. J Rheumatol. 1992; 19:1885-1894.
17. Thompson P W, Kirwan J R, Barnes C G. Practical results of treatment with disease-modifying antirheumatoid drugs. Br J Rheumatol. 1985; 24:167-175.
18. Arnold M H, O`Callaghan J, McCredie M, et al. Comparative controlled trials of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3-year prospective study. Br J Rheumatol. 1990; 29:120-125.
19. Wolfe F, Hawley D, Cathey M A. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. J Rheumatol. 1992; 17:994-1002.



DOR CRÓNICA: ASPECTOS PSICOLÓGICOS, SOCIAIS E CULTURAIS

Manuel João R. Quartilho

Universidade de Coimbra

DOR CRÓNICA: ASPECTOS PSICOLÓGICOS, SOCIAIS E CULTURAIS[1]

Manuel João R. Quartilho*

Sentir a dor depende da existência de
uma razão para esta experiência;
se a pessoa tiver uma razão, terá dor,
mesmo que não tenha qualquer lesão ...
Thomas S. Szasz

Podemos identificar no século XIX uma tentativa de melhor compreensão da dor, mediante uma substituição da anterior teoria biomédica estrita, de carácter reducionista, por uma abordagem biopsicossocial que prometeu, desde logo, uma intervenção terapêutica mais eficaz nas situações clínicas de dor crónica[1] (Gatchel, 1999).

A dor crónica é caracterizada, como sabemos, por uma heterogeneidade de lesões ou doenças subjacentes, bem como pela reconhecida heterogeneidade das respectivas circunstâncias de início. Muitos doentes com dor crónica, no entanto, podem ser reconhecidos através de manifestações clínicas que incluem, para além do habitual critério temporal, uma história de tentativas médicas e cirúrgicas mal sucedidas para o alívio do sintoma, uma incapacidade física aparentemente excessiva, por vezes com uma assinalável discrepância entre o comportamento visível e as queixas subjectivas, e uma proliferação de comportamentos e sintomas psicossociais que incluem experiências de natureza depressiva, conflitos com familiares e profissionais de saúde, e a adopção do papel de doente (Hanson e Gerber, 1990)[2]. Muitas vezes, os exames complementares são negativos, ou inconclusivos, e os médicos sentem naturais dificuldades terapêuticas, frustrados perante a impossibilidade de uma ajuda eficaz (Sharpe e col., 1994). Nestas condições, quando a dor perde a sua função adaptativa inicial e deixa de sinalizar uma lesão orgânica, o sintoma deve ser estudado à luz de modelos que privilegiem a influência de factores psicológicos, sociais e culturais.

Um bosquejo histórico

A compreensão da dor, aliás, deve respeitar as alterações históricas que se verificaram na medicina, em termos gerais. A valorização médica de uma interacção única entre o corpo e o espírito, como é sabido, consagrou uma filosofia holista que empalideceu ao longo do século XVII. A perspectiva dominante segundo a qual o espírito influenciava o corpo caíu em descrédito, e a tarefa de compreender a alma deslocou-se para o âmbito da religião e da filosofia. A compreensão científica do corpo, por sua vez, ficou destinada às fiáveis cogitações da medicina física. As experiências de dissecção do corpo humano estimularam o interesse geral pela observação, experimentação, e quantificação objectiva. O Iluminismo e o método científico, bem como uma crença paralela no

* Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra. Assistente Graduado de Psiquiatria dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

[1] A dor crónica, neste trabalho, refere-se à persistência de um sintoma para o qual não existem alterações biológicas explicativas. Simultaneamente, tende a sugerir a presença de factores individuais e ambientais que, de algum modo, concorreram para o desenvolvimento de um síndrome doloroso. Nestas situações clínicas, por vezes, a investigação biológica pode fazer mais mal do que bem, ao suscitar, junto do doente, a expectativa de uma cura através da ciência médica. Por outro lado, tendem a ser desvalorizados os factores psicológicos ou psiquiátricos envolvidos, as experiências traumáticas, o grau de satisfação profissional e os conflitos familiares, os constrangimentos financeiros, ou então, numa palavra, todas aquelas situações que perturbam drasticamente as relações entre o indivíduo e o seu contexto situacional e contribuem, assim, para a manutenção da dor e do sofrimento.

[2] O conceito sociológico do papel de doente designa, basicamente, uma isenção temporária das responsabilidades sociais e profissionais, associada à necessidade de procura de cuidados de saúde, na expectativa de uma recuperação satisfatória dos papéis sociais normais. Para uma análise mais detalhada do conceito e aspectos relacionados, ver Quartilho (1998)

avanço do conhecimento humano através da tecnologia, implantaram uma visão completamente distinta da dor (Gatchel, 1999).

O corpo humano passou desta forma a ser explicado pelos seus próprios mecanismos. O reducionismo biomédico operou uma importante revolução no conhecimento, através do desenvolvimento simultâneo da anatomia, biologia, fisiologia e física, diferentes disciplinas baseadas nos princípios consensuais da investigação científica. No domínio específico da dor, o modelo biomédico centrou a sua atenção no papel do *input* sensorial periférico, a partir de receptores específicos, e na modulação e transformação desta informação da periferia para o sistema nervoso central (Turk e Flor, 1999). Predominava então uma ênfase nas estruturas periféricas da sensação dolorosa, na presunção de uma relação directa, mais ou menos linear, entre o registo subjectivo de dor e a intensidade do estímulo doloroso.

Mas esta nova perspectiva de estudo também alimentou uma visão dualista sobre o funcionamento do corpo e do espírito, como se estes funcionassem de um modo separado e independente. O principal mentor desta visão dualista, entre outros, foi Descartes, um autor para quem o espírito era uma entidade autónoma, incapaz de afectar os processos somáticos. Este ponto de vista dualista foi reforçado durante o século XIX, uma vez que algumas doenças, segundo se descobriu, podiam ser causadas por microorganismos patogénicos.

Teorias iniciais da dor

Com efeito, Descartes encarou o sistema da dor como um canal que unia directamente a pele e o cérebro, ao oferecer uma analogia segundo a qual este sistema funcionava como um sino, na torre da igreja. Se uma pessoa puxasse a corda cá em baixo, o sino tocava lá em cima. Do mesmo modo, se uma chama fosse aplicada a um pé, este facto causaria um movimento de partículas que se transmitiria à perna e depois ao cérebro, onde activaria uma espécie de sistema de alarme.

If for example fire comes near the foot, minute particles of this fire, which you know move at great velocity, have the power to set in motion the spot of skin on the foot which they touch, and by this means pulling on the delicate thread which is attached to the spot of the skin, they open up at the same instant the pore against which the delicate thread ends, just as by pulling on one end of a rope one makes to strike at the same instant a bell which hangs at the end (Descartes, 1640, cit. in Wall, 1999)

Von Frey, em 1894, propôs a chamada *teoria da especificidade da dor*. Quando a medula espinhal dos animais de laboratório era lesada, verificava-se que a dor e o toque eram independentes entre si e dependentes da área atingida. Esta teoria defendeu que havia receptores sensoriais específicos, que por sua vez seriam responsáveis pela transmissão de sensações diferentes, como a dor, o toque ou a pressão. Estes diferentes receptores sensoriais teriam diferentes estruturas e estas diferenças torná-los-iam sensíveis a diferentes tipos de estimulação sensorial. Tal como na teoria de Descartes, assumia-se a existência de uma relação directa e invariante entre um estímulo físico e a sensação produzida. Esta teoria não era mais, portanto, do que uma versão científica moderna da doutrina cartesiana, ao separar, mais uma vez, os factores psicológicos da dor «verdadeira».

Independentemente doutros contributos teóricos iniciais, o fenómeno da dor continuava por explicar, em toda a sua imensa complexidade. Para além da incapacidade médica e cirúrgica para se resolverem muitas situações clínicas de dor, várias outras observações vieram desafiar o modelo biomédico (Turk e Flor, 1999). Se houvesse uma transmissão directa da periferia para a medula espinhal e depois para o cérebro, como propunha o referido modelo, era difícil explicar, por exemplo, porque é que diferentes indivíduos com o mesmo diagnóstico e a mesma patologia física evidenciavam respostas diferentes a tratamentos similares. A ausência de patologia na presença de dor, como parecia acontecer em muitos casos de cefaleias e lombalgias crónicas, bem como a presença de alterações patológicas na ausência de dor, noutros casos, constituíam argumentos adicionais contra o modelo biomédico. A relação isomórfica entre patologia orgânica e a incapacidade resultante, proposta pelo mesmo modelo, também suscitou dúvidas no contexto clínico. A dor teria que ser melhor entendida, portanto, à custa de uma complexa interacção entre factores biomédicos e psicossociais.

Muitos autores assinalaram a importância de factores psicológicos na experiência subjectiva da

dor. Os trabalhos de Sigmund Freud na Europa e de Benjamin Rush nos Estados Unidos renovaram o interesse pela influência destes factores psicológicos e pelo conceito de psicogénese[3]. Este último baseava-se na crença segundo a qual os factores psicológicos podiam influenciar, de algum modo, os processos do corpo (Lipowsky, 1986).

O século XX tornou-se ainda mais permissivo face a uma renovada abordagem holista da saúde e da doença, sobretudo por causa do advento da psiquiatria moderna e da medicina psicossomática. Mas esta última, de algum modo, veio expressar um descontentamento com as explicações lineares da psicanálise, sustentadas na importância privilegiada de factores psicológicos que, de uma forma mais ou menos linear, conduziriam ao aparecimento das «doenças psicossomáticas». O conceito de psicogénese foi posto em causa. Em seu lugar, foi amplamente difundido um modelo sistémico, o chamado modelo biopsicossocial, sublinhando a importância das interacções entre os factores biológicos, psicológicos e sociais, na expectativa de uma compreensão mais eficaz dos estados de saúde e de doença (Engel, 1977).

Este movimento conceptual integrou igualmente as perspectivas sobre a dor, que começaram por reconhecer a importância do estado psicológico do indivíduo, sobretudo na forma diversa como este podia reagir ao sintoma doloroso. O estudo deste sintoma em dois grupos populacionais, dentro e fora dos palcos de guerra, constituíu um dos exemplos favoráveis à importância do contexto psicológico, em indivíduos com ferimentos de gravidade similar[4]. O alívio da dor mediante a administração de placebo, as dores do membro fantasma e as lesões auto-infligidas sem experiência de dor, constituíram evidências adicionais favoráveis a uma influência determinante dos factores psicossociais (Gamsa, 1994 a e b).

Gate Control Theory

Mas a principal teoria que salientou a importância da relação entre factores fisiológicos e psicológicos foi proposta por Melzack e Wall, em 1965, ao defenderem uma integração dos diversos factores, centrais e psicológicos, envolvidos na percepção da dor (Gatchel, 1999). Esta teoria assumiu a presença de várias estruturas, no SNC, responsáveis pelo sintoma. Propôs a existência de uma «porta», na medula espinhal, que podia ser aberta ou fechada por sinais ascendentes ou descendentes. Ou seja, o atleta com uma lesão aguda que continuasse a competir sem sentir dores não estaria consciente da lesão porque os sinais acendentes, com origem no local do traumatismo, seriam bloqueados, ao nível da «porta», por sinais descendentes, incluindo, por exemplo, um elevado nível de concentração competitiva.

Mais especificamente, a teoria da «porta» referiu a existência de três sistemas relacionados com o processamento da informação nociceptiva – sistema discriminativo-sensorial, sistema motivacional-afectivo e sistema cognitivo-avaliativo – todos eles contribuindo para a experiência subjectiva de dor. Deste modo, a experiência da dor não seria, como tinham proposto as teorias anteriores, o resultado simples de uma trajectória directa entre a pele e o cérebro. Este caminho, pelo contrário, seria muito mais complexo, com modificação eventual dos impulsos periféricos, causada por impulsos inibidores com origem central. Nestas condições, era reconhecida a mediação descendente do sistema nervoso central na percepção da dor e considerada a hipótese de que esta mediação fosse feita, eventualmente, à custa de factores psicológicos, não obstante uma

[3] A medicina psicossomática moderna resultou da confluência de duas ideias fundamentais: psicogénese e holismo (Lipowsky, 1986). O conceito de psicogénese consistiu na crença de que os factores psicológicos («emoções» ou «paixões», como eram então designados) podiam causar doenças, um postulado que vigorou até aos anos 60 e alicerçou as teses da psicanálise, inicialmente protagonizadas por um autor, Franz Alexander, que afirmou a existência das "doenças psicossomáticas", como a hipertensão arterial, artrite reumatóide, úlcera péptica e asma brônquica, mediante uma alegada teoria da especificidade. Esta teoria explicativa sugeriu, basicamente, que os conflitos inconscientes não resolvidos eram geradores de tensões emocionais crónicas cujos correlatos fisiológicos, assim determinados, provocavam disfunções ou mesmo alterações estruturais em órgãos específicos. Esta perspectiva encontra-se hoje largamente desacreditada, considerando-se que o conceito de psicogénese resulta de um raciocínio simplista, linear, incompatível com as assunções actuais sobre interacções e multicausalidade (Quartilho, 1998).

[4] Patrick Wall refere vários exemplos que valorizam a importância do contexto, incluindo os palcos de guerra. Em situações de dor, segundo o autor mencionado, o indivíduo avalia a sua «miséria privada» e exibe um comportamento público. A sua «miséria privada» não tem, necessariamente, a ver com a sua dor. Um soldado israelita com uma perna estilhaçada, por causa de uma bomba, foi questionado sobre as dores que tinha, na sequência da explosão. Respondeu que «a dor não é nada … quem é que vai casar comigo agora?» (Wall, 1999).

escassa elaboração não fisiológica do modelo proposto. A experiência da dor passava assim a ser considerada como resultando de uma sequência de actividades – de natureza largamente reflexiva no início, mas modificável desde as fases iniciais por uma ampla variedade de influências excitatórias e inibitórias, tanto ascendentes como descendentes, relacionadas com a actividade do sistema nervoso central. O anunciado modelo biopsicossocial era claramente compatível com a formulação de Melzack e Wall.

Modelo biomédico *versus* modelo biopsicossocial

Como vimos, este modelo propõe uma integração de estímulos periféricos com variáveis psicológicas, como a ansiedade ou o estado de humor, na percepção da dor. Contraria portanto a noção de que a dor é somática ou psicogénica, defendendo antes que ambos os factores, físicos e psicológicos, influenciam a percepção da dor. Por outro lado, ainda em contraste com o modelo biomédico, centra a sua atenção na experiência subjectiva da dor, e no modo peculiar como o pessoa, a sua família e rede social de apoio interpretam e respondem aos sintomas de dor e incapacidade associada[5]. Deste ponto de vista, a diversidade observada na expressão da dor e suas consequências é interpretada no cruzamento das alterações biológicas com os contextos psicológicos, sociais e culturais que influenciam a percepção e as respostas do indivíduo ao sintoma doloroso (Turk, 1996).

O modelo biopsicossocial passou deste modo a contrastar com o chamado modelo biomédico. Engel (1977) referiu que o modelo biomédico constituía o modelo de doença dominante, assumindo-se então que as doenças seriam completamente explicáveis à custa de variáveis biológicas mensuráveis. Em alternativa, propôs um modelo que garantisse uma maior atenção à pessoa doente, e não apenas à doença, em contraste com o «imperativo cultural» da biomedicina. De uma forma mais concreta, e tendo em conta os vários modelos de dor, alinhados ao longo do tempo histórico, podemos agora afirmar que 1) o modelo biomédico é mais apropriado na dor aguda, enquanto que o modelo biopsicossocial é mais útil na compreensão da dor crónica; 2) o modelo biomédico valoriza mais a nocicepção periférica, ao passo que o modelo biopsicossocial reconhece a importância de mecanismos centrais; 3) o modelo biomédico valoriza sobretudo os mecanismos de doença físicos, enquanto que o modelo biopsicossocial valoriza o comportamento de doença[6]; 4) o modelo biomédico propõe uma visão reducionista, e o modelo biopsicossocial, pelo contrário, defende uma abordagem sistémica (Hanson e Gerber, 1990). Do ponto de vista terapêutico, portanto, a passagem de um modelo biomédico para um modelo psicossocial consagra uma transição de atitudes que trocam uma ênfase nos exames complementares e na cirurgia por uma atitude mais realista de contensão e apoio individual e familiar (Bass, 2000).

Os factores psicológicos e sociais deixaram assim de ter um estatuto secundário, em relação ao sintoma dor. Passam a exercer, pelo contrário, uma influência assinalável na intensidade, persistência e exacerbação das suas manifestações clínicas. Mas não obstante a referência à importância dos factores psicológicos, o modelo biopsicossocial não se pronuncia sobre a natureza destes factores nem define as variáveis específicas habitualmente associadas à dor. Por outro lado, não está isento de críticas, dado o seu carácter genérico, abstracto, contemplativo, e a sua aparente transformação numa espécie de amuleto conceptual, banalizado pela justaposição acrítica de variáveis. Ou seja, o modelo biopsicossocial deu-nos os ingredientes, mas não nos deu a receita (Quartilho, 1998).

As contribuições de Wilbert Fordyce

Fordyce centrou a sua atenção não tanto na experiência subjectiva do sintoma dor, mas mais

[5] Esta é uma distinção clássica entre *disease* e *illness*. Eric Cassel utilizou o termo *illness* para designar o que o doente sente quando vai ao médico. Mas também utilizou a palavra *disease* para caracterizar o que ele traz para casa, quando sai do gabinete de consulta. Na sua opinião, portanto, a *disease* é algo que o órgão tem; a *illness*, por sua vez, é algo que a pessoa tem. É constituída pela resposta subjectiva do indivíduo e dos seus familiares e conhecidos à sua situação de saúde, em particular os modos como é interpretada a origem e relevância dos seus sintomas, o modo como estes afectam a relação com as outras pessoas e os vários passos que tem de percorrer para resolver a situação (Quartilho, 1998)

[6] O conceito de comportamento de doença deve muito aos trabalhos de David Mechanic. Designa o modo peculiar como as pessoas monitorizam e interpretam os seus sintomas, bem como as acções reparadoras que realizam (ou não realizam) para tratar esses sintomas. Para uma avaliação mais detalhada deste conceito e aspectos relacionados, ver Quartilho (1998)

no designado comportamento de dor, incluindo não só as verbalizações do doente, mas também o seu comportamento observável. A dor, com efeito, é caracterizada pela presença de dois componentes distintos: a sensação original e a reacção à sensação. Esta reacção, voluntária ou não, surge sob a forma de um comportamento, o comportamento de dor, que pode incluir alterações na expressão facial, alterações na actividade física ou no comportamento global, o recurso a certas palavras ou sons que testemunham, em geral, um estilo descritivo e/ou um pedido de ajuda particulares[7]. Este comportamento de dor, variável de acordo com o contexto clínico, é muito frequente na ausência de estímulo nociceptivo. O doente manifesta-se, assim, através de uma dor exclusivamente «pública». Mas o mesmo comportamento, por outro lado, pode não ser visível na presença de um estímulo doloroso. Aqui, pelo contrário, pode prevalecer uma dor exclusivamente «privada», clandestina, que não se transferiu para o espaço partilhado das relações sociais. Ao salientar a importância da avaliação comportamental na dor crónica, Fordyce referiu:

Os métodos comportamentais para se tratarem os comportamentos de dor crónica não se destinam a «tratar a dor» no sentido tradicional em que isto implica uma atenção directa às fontes e mecanismos dos estímulos nocivos que geram sinais de lesão e determinam «dor». Os métodos comportamentais não têm como principal objectivo a modificação da nocicepção, nem a modificação directa da experiência de dor, embora aconteça com frequência que ambas sejam influenciadas por estes métodos. Em vez disso, os métodos comportamentais visam tratar a incapacidade excessiva e as expressões de sofrimento... o objectivo consiste em tornar novamente funcionais os doentes com dor crónica, com um comportamento tão normal quanto possível... (Fordyce e col., 1985; *cit. por* Gatchel, 1999).

A ênfase é, portanto, colocada na necessidade de observação objectiva do comportamento observável, juntamente com o auto-registo, na expectativa de uma avaliação compreensiva dos comportamentos de dor crónica. Ou seja, a avaliação e tratamento dos comportamentos de dor deveria incluir vários componentes – auto-registo, comportamento visível, índices fisiológicos - (Gatchel, 1999). Na verdade, a dor é um fenómeno muito complexo, não é apenas um acontecimento sensorial. No caso particular da dor crónica, é comum dizer-se que o sintoma doloroso perdeu a sua função biológica. Se é legítimo (e útil) invocar mecanismos biológicos na fase inicial do sofrimento doloroso, a verdade é que a sua persistência temporal transfere-o para um espaço partilhado com outras pessoas, dentro e fora da família, tornando deste modo insatisfatórias as possibilidades de compreensão que são oferecidas por um paradigma biológico estrito. Na práctica clínica da Reumatologia, o número de sinais inflamatórios articulares não tem uma correspondência linear com os comportamentos de dor. Existem doentes com evidência escassa de actividade inflamatória que apresentam queixas exuberantes, dramáticas, e doentes com deformação articular generalizada que, pelo contrário, ilustram uma atitude mais ou menos silenciosa de estoicismo e resistência ao sintoma doloroso. As explicações biológicas tornam-se cada vez menos pertinentes à medida que a dor privada se metamorfoseia em fenómeno público (Quartilho, 1996).

Dor e factores psicológicos

Sendo hoje consensual a influência dos factores psicológicos na dor, importa agora definir as variáveis específicas e os conceitos relacionados. Consideremos os factores comportamentais,

[7] A linguagem utilizada pelos doentes é ilustrativa. Os doentes com o diagnóstico de fibromialgia, por exemplo, parecem recorrer a um vocabulário «mais intenso» para descreverem as suas dores, em comparação com doentes sofrendo de artrite reumatóide. As palavras utilizadas pelos doentes, portanto, podem ser diferentes consoante os quadros clínicos. O recurso a expressões metafóricas destinadas a caracterizar as experiências subjectivas de dor, como se os braços estivessem a ser «cortados» ou «partidos», como se o joelho estivesse a «explodir» ou o próprio doente estivesse a ser «queimado pelo fogo», pode denotar uma dificuldade genuína na exposição pública de um sintoma complexo (Soderberg e Norberg, 1995). Trata-se de um modo descritivo, exuberante, comum em doentes com o diagnóstico de fibromialgia. Outros exemplos destas expressões metafóricas incluem as «dores de morrer», «dores de chorar», «dores de gritar», «dores de não me poder mexer», «dores de ficar tolhido», «dores de bater com a cabeça nas paredes», «dores de me atirar para o chão», «dores de apetecer atirar-me da janela abaixo» (Nogueira, 1996). Mais do que um sintoma, são expressões que denotam um estilo avaliativo peculiar, influenciado por factores individuais, sociais e culturais (Quartilho, 1999).

afectivos, e cognitivos. Vejamos o que se sabe sobre as relações entre personalidade e dor, bem como ainda outros aspectos, mais específicos, relacionados com a avaliação clínica destes doentes. Serão incluídos os acontecimentos de vida, as experiências de abuso e negligência afectiva, e ainda algumas questões interpessoais relacionadas com a dor crónica. Na segunda parte deste trabalho faremos algumas considerações sobre a importância dos factores culturais na experiência e expressão da dor. Numa palavra, tentaremos descobrir «a pessoa por detrás da dor» (Roy, 1992).

Factores comportamentais

Fordyce (1979) inaugurou uma nova era de pensamento sobre a dor, como vimos, ao descrever a importância dos factores operantes na dor crónica. De acordo com o modelo operante, as manifestações comportamentais da dor assumem uma relevância central. Os comportamentos de dor (por ex., queixas, auto-medicação, inactividade física) podem ser reforçados directamente pelo companheiro ou pelo sistema de cuidados de saúde, mediante uma atenção ou solicitude especiais para com os sintomas apresentados pelo doente. De acordo com este modelo, um estudo verificou que a atenção positiva da companheira se associava a uma redução nos níveis de actividade física do doente com dor crónica, enquanto que as respostas percebidas pelo doente como passivas ou punitivas, pelo contrário, se associavam a um aumento da sua actividade física. Ou seja, os doentes cujos cônjuges ignoraram a sua dor ou lhe responderam de uma forma negativa, revelaram maior actividade física (Flor e col., 1987).

Os comportamentos de dor podem também ser mantidos indirectamente, quer pelo evitamento de estímulos que causam dor, quer através do consumo de analgésicos ou recurso ao descanso passivo, ou ainda à custa de um evitamento antecipatório de actividades indesejáveis, em casa ou no local de trabalho. Tal como referiu Fordyce (1979), uma pessoa com dor na fase aguda ou respondente pode verificar que o aumento da actividade física origina desconforto e que o repouso, pelo contrário, alivia o sintoma doloroso. Mas quando a dor se torna crónica, as propriedades terapêuticas do repouso tendem a ser nulas, ao mesmo tempo que se acentuam os fenómenos de descondicionamento físico e se reduz claramente a eficácia terapêutica dos comportamentos saudáveis[8]. Ou seja, estes comportamentos saudáveis, como o exercício físico, as relações sociais ou a actividade profissional, podem não ser suficientemente reforçadores, em contraste com o reforço consistente dos comportamentos de dor que, deste modo, tendem a ser mantidos, perpetuando situações de incapacidade. O comportamento de dor que foi inicialmente causado por factores orgânicos pode vir a ocorrer, no todo ou em parte, em resposta a contingências de reforço ambiental. Ou seja, de acordo com o modelo operante, os comportamentos de dor podem persistir muito tempo depois de removida ou aliviada a causa inicial da dor, geralmente associados a queixas subjectivas de incapacidade. De acordo com Fordyce, a propósito das relações sinérgicas entre incapacidade e comportamentos de dor, os tubarões mantêm-se em movimento, dentro de água, para poderem respirar e sobreviver. O organismo humano, por seu lado, começa a morrer, ou pelo menos a deteriorar a qualidade do seu estado geral, quando deixa de se movimentar (Fordyce, 1988).

O modelo operante, portanto, não parece interessado nas causas iniciais do sintoma doloroso. Interessa-se bem mais pela função comunicativa dos comportamentos de dor, que devem ser encarados como formas particulares de comunicação social, cujos significados devem ser descobertos em cada caso individual[9]. As consequências mais favoráveis dos comportamentos de dor

[8] O descondicionamento físico pode ser considerado como um importante factor de manutenção nalguns síndromes de dor crónica (ex: fibromialgia, síndrome de fadiga crónica). Este dado tem importantes implicações terapêuticas, numa perspectiva cognitivo-comportamental.

[9] Os sintomas somáticos funcionais, ou os comportamentos de dor crónica, podem ser interpretados como mensagens dirigidas a outras pessoas, a propósito de sentimentos ou circunstâncias específicas. É difícil assumir o carácter voluntário ou involuntário destes comportamentos, mas é muitas vezes óbvio o significado potencial das queixas do doente, junto das outras pessoas, sobretudo no espaço familiar. Aqui, podem existir contingências que reforçam os sintomas físicos e proíbem as queixas emocionais, promovendo um estilo expressivo somático. No contexto de uma relação conjugal tensa, caracterizada por relações de poder desiguais, a dor crónica pode constituir uma expressão oblíqua de insatisfação na impossibilidade de um confronto directo, verbal, com a eventual prepotência ou animosidade do cônjuge (Quartilho, 1999).

são geralmente condensadas em termos de ganho pessoal (primário e/ou secundário)[10]. Mas a expressão destes comportamentos, por sua vez, está muitas vezes associada a uma complexa interacção de factores físicos, cognitivos e afectivos (Turk e Okifuji, 1997).

O comportamento manifesto das pessoas com dor integra elementos voluntários e involuntários, tal como acontece em muitas outras situações de doença. Com efeito, assiste-se frequentemente a uma mistura de «respostas voluntárias e involuntárias na expressão da doença ... em que o doente tem algum controlo sobre a forma como se manifesta a sua doença... sendo o seu comportamento influenciado pelo contexto em que se encontra...» (Lewis, 1980). As reacções voluntárias à dor crónica que envolvem outras pessoas são especialmente vulneráveis à influência de convenções sociais e culturais, para além dos factores acima referidos. Mas embora os factores operantes sejam importantes na manutenção da incapacidade, o modelo operante tem sido sobretudo criticado por dar prioridade ao comportamento motor, mais visível, denotando desta forma uma aparente indisponibilidade para incluir os aspectos emocionais e cognitivos do sintoma, ou seja, a experiência da dor.

Os factores que contribuem para a instalação da cronicidade também podem ser iniciados e mantidos através do condicionamento respondente. A não ocorrência de dor é um poderoso reforço para a redução da actividade e, portanto, o condicionamento respondente original pode ser seguido por um processo de aprendizagem operante através do qual o estímulo nociceptivo e as respostas associadas não precisam de estar presentes para que ocorra o comportamento de evitamento. Na dor aguda, pode ser muito útil reduzir o movimento e evitar a dor, por forma a acelerar o processo de recuperação. Ao longo do tempo, contudo, pode instalar-se uma ansiedade antecipatória relacionada com a actividade física, que actua desta forma como um estímulo condicionado para a activação simpática (resposta condicionada), que se pode manter depois de terem desaparecido o estímulo incondicionado (lesão) e a resposta incondicionada (dor e activação simpática) originais.

Na dor aguda, muitas actividades neutras ou agradáveis podem causar ou agravar a dor. Deste modo, são consideradas como aversivas e tendem a ser evitadas. Ao longo do tempo, cada vez mais actividades podem vir a ser encaradas como «perigosas», susceptíveis de causar ou agravar a dor, e também tenderão a ser evitadas (generalização do estímulo). O medo da dor pode ficar condicionado a um número cada vez maior de situações, incluindo a actividade física, profissional ou de lazer, ou ainda a actividade sexual.

O doente pode assim aprender a associar um aumento na intensidade da dor a todos os estímulos que se ligaram inicialmente ao estímulo nociceptivo (generalização do estímulo). Comportamentos como sentar, andar a pé, ler ou interagir com outras pessoas, as relações sexuais ou os simples pensamentos àcerca de todas estas actividades, podem causar ansiedade antecipatória, com manifestações de activação simpática e aumento da tensão muscular. Neste contexto, os doentes podem exibir respostas maladaptativas a muitos estímulos e reduzir a prática de muitas actividades, para além das que se associaram à estimulação nociceptiva original. Na medida em que persistem os sintomas de dor, cada vez mais situações podem causar ansiedade e dor por antecipação. No caso específico da dor crónica, a antecipação ou prevenção do sintoma doloroso podem ser suficientes para a persistência duradoura do comportamento de evitamento (Turk e Flor, 1999).

Factores afectivos

As relações entre informação sensorial e estado afectivo são hoje reconhecidas na literatura. A dor não é apenas uma sensação gerada por nociceptores, é também uma percepção com características emocionais particulares. Não obstante podermos separar os componentes sensoriais e afectivos da dor, esta separação não implica independência (Fernandez e Turk, 1992). Os componentes afectivos da dor incluem muitas emoções diferentes, geralmente com uma qualidade negativa. A ansiedade e a depressão, em especial, têm recebido uma atenção considerável da literatura,

[10] Ganho primário refere-se a um mecanismo psicológico cujo objectivo consiste no alívio de um afecto ou conflito inaceitáveis. O ganho secundário, por sua vez, designa o benefício interpessoal ou ambiental que é oferecido pelo comportamento de dor.

em doentes com dor crónica.

É possível que entre 40 a 50% de doentes com dor crónica sofram de depressão. Em muitos casos, parece que a depressão constitui uma resposta do doente à sua condição sintomática. Mas também é importante perguntar porque é que nem todos os doentes com dor crónica deprimem, dada a natureza do sintoma e o seu impacto global. É possível que a avaliação que os doentes fazem sobre o impacto da dor nas suas vidas e a sua capacidade de controlar a dor, por exemplo, funcionem como um factor de mediação entre a dor e a depressão. Mas as frustrações relacionadas com a persistência dos sintomas, a escassez de informação sobre a causa das dores e a habitual sucessão de fracassos terapêuticos, tudo isto contribui para o humor disfórico geral destes doentes, independentemente da acção de outros factores.

Relações entre sintomas depressivos e dor crónica

As relações entre os sintomas depressivos e a dor crónica têm merecido um vasto debate na literatura científica. É provável que estes sintomas não resultem, simplesmente, de uma situação de dor crónica (Hawley e Wolfe, 1993). O reconhecimento da sua coexistência não permite, na verdade, estabelecer uma relação de causalidade simples. Em termos gerais, podemos considerar quatro hipóteses possíveis: 1) os sintomas depressivos aumentam a sensibilidade somática; 2) a depressão pode causar dor crónica; 3) a depressão resulta da experiência de dor crónica; 4) a depressão e a dor crónica são experiências concomitantes, geradas por mecanismos biológicos comuns (Robinson e Rilley III, 1999).

A primeira hipótese sugere que a depressão aumenta ou perpetua os registos de dor crónica através de um mecanismo sensorial. A interpretação negativa dos acontecimentos, característica dos doentes deprimidos, também poderia facilitar uma «interpretação dolorosa» das sensações fisiológicas. Mas muitos doentes, sabemo-lo pela prática clínica, continuam a exibir registos subjectivos de dor intensa, mesmo quando não estão deprimidos. A segunda hipótese sugere que a dor crónica pode ser causada pela depressão. Mas existem muitos doentes com dor crónica que não têm manifestações depressivas nos seus antecedentes. A terceira hipótese sustenta que a depressão seria uma reacção psicológica à dor crónica. Esta relação tem sido explicada à custa de vários factores de mediação cognitiva, como sejam o estilo atribucional, as cognições catastróficas, uma auto-imagem negativa ou ainda crenças não adaptativas, relacionadas com a dor. Mas estes factores também não provam, obviamente, a existência de uma relação de causalidade entre dor crónica e depressão. Afinal, como sabemos, a depressão pode anteceder a dor crónica. Uma quarta hipótese, finalmente, sustenta que a dor e a depressão são fenómenos simultâneos, ambos relacionados com alterações biológicas comuns. No entanto, a relação cronológica entre os dois tipos de manifestação clínica, em muitos doentes, contraria esta assunção causal.

Mas quando os sintomas depressivos ocorrem no contexto da dor crónica, é lícito pensarmos que existe uma relação específica entre o sintoma dor e os sintomas psicológicos? A dor crónica encerra alguma qualidade essencial, algum atributo específico que predisponha o doente ao aparecimento de sintomas depressivos? Consideremos, sucessivamente, o modelo de distorção cognitiva, o modelo de desespero aprendido e os modelos comportamentais da depressão, relacionados com situações de dor crónica (Banks e Kerns, 1996).

O modelo de distorção cognitiva sustenta que certos indivíduos são mais vulneráveis à depressão porque adquirem, numa fase precoce do seu desenvolvimento, esquemas negativos relacionados consigo próprios e com as suas experiências. Quando confrontados com factores de *stress,* estes esquemas são activados, recuperando pensamentos negativos sobre o próprio, o mundo e o futuro, a conhecida tríade cognitiva de Beck[11]. Aplicado à dor crónica, este modelo sugere que certos indivíduos têm uma vulnerabilidade cognitiva prévia para a depressão, sob a forma de esquemas cognitivos. Esta vulnerabilidade seria activada pela experiência da dor crónica, aqui

[11] A tríade cognitiva de Beck é característica da depressão. As pessoas deprimidas, com efeito, têm muitas vezes uma atitude negativa em relação a si próprias, uma posição negativa face ao mundo e ainda uma expectativa negativa, pessimista, em relação ao futuro.

entendida como um factor de *stress* individual.

Quanto ao modelo do desespero aprendido, a sua reformulação sublinhou a importância da interpretação individual dos acontecimentos incontroláveis, propondo que as atribuições causais fazem a mediação entre a ausência de controlo e o desenvolvimento da depressão (Abramson e col., 1978). As atribuições para a ausência de controlo, sentida pelo indivíduo, podem ser classificadas de acordo com as dimensões de internalidade, cronicidade e globalidade (Vaz Serra, 1989). As pessoas que tendem a fazer atribuições internas, estáveis e globais, caracterizadas por terem um estilo atribucional depressivo, correm um maior risco de desenvolverem sintomas depressivos sempre que são confrontadas com acontecimentos negativos incontroláveis. Aplicado ao contexto da dor crónica, este modelo sugere que o sintoma doloroso, ele próprio, é uma circunstância negativa incontrolável. Ao longo do tempo, a experiência persistente da dor pode criar a noção, junto do indivíduo, de que não há nada que ele possa fazer, para controlar o sintoma. Ao perguntar a si próprio porque tem dor, ou a razão pela qual não a consegue controlar, o indivíduo faria, de acordo com o modelo reformulado, atribuições internas («não consigo aguentar a dor porque sou fraco»), estáveis («sempre que faço algum esforço, fico cheio de dores») e globais («tudo me corre mal») que, eventualmente, se poderiam generalizar a vastos domínios de actividade.

O modelo comportamental da depressão pode ajudar-nos a compreender a sequência dor crónica-depressão, por exemplo em doentes com fibromialgia (Quartilho, 1999). Estes doentes, como sabemos, queixam-se geralmente com dor e outros sintomas somáticos, em vários sistemas orgânicos. Deste modo, é admissível, por parte destes doentes, um menor envolvimento em muitas actividades que, no passado, constituíram fontes de reforço positivo. Estas actividades, no presente, fazem-se acompanhar de dores e são tomadas, portanto, como aversivas. Assim, o doente com fibromialgia reduz ainda mais as suas actividades instrumentais, alegando incapacidade física ou receio pelo agravamento dos sintomas. Iniciar-se-ia, deste modo, um ciclo vicioso caracterizado por uma redução do reforço, redução da actividade, sintomas somáticos e depressão. Esta surgiria, deste modo, como uma concomitante psicológica do descondicionamento físico (Banks e Kerns, 1996).

Todos os modelos considerados, portanto, podem ser considerados em termos de vulnerabilidade à depressão, uma vulnerabilidade que é activada pelo cruzamento com um factor ou contexto de *stress*. Mas são modelos que sacrificam a importância do factor de *stress*, ou seja, da dor crónica, em favor da vulnerabilidade mencionada. Uma integração eficaz dos dois componentes permitiria a construção de um modelo de diátese-*stress* para as relações entre dor crónica e depressão. De um lado, as vulnerabilidades preconizadas pelos modelos cognitivo-comportamentais acima referidos. Do outro, a dor crónica, caracterizada pela concentração negativa dos seus elementos sensoriais e emocionais, perdas secundárias, incapacidade e respostas deslegitimadoras[12], no contacto com os serviços de saúde (Banks e Kerns, 1996).

Uma conclusão legítima, a propósito das relações entre dor e depressão, é a de que todas as hipóteses são plausíveis. Nos doentes com o diagnóstico de fibromialgia, os sintomas depressivos podem coexistir com as manifestações características do síndrome doloroso. Mas também podem aparecer antes, ou depois, dessas manifestações clínicas. A vaga possibilidade de uma etiologia comum, remetendo-nos para uma disfunção biológica mal definida, é uma hipótese que surge por exclusão das hipóteses anteriores (Hudson e Pope, 1996). Logo, é possível que as relações entre dor crónica e depressão sejam mediadas, afinal, por outras variáveis, biológicas e psicossociais, tal como acontece nas relações, mais genéricas, entre as perturbações do afecto e as doenças orgânicas (Cohen e Rodriguez, 1995).

Contextos sociais e interpessoais

O processo de somatização (Quartilho, 1998) pode constituir uma das variáveis, justificando a comorbilidade entre dor crónica e depressão. Alguns estilos cognitivos, como a catastrofização, considerada como uma variável independente da depressão (Geisser e col., 1994), podem também fazer a ponte entre dor crónica e sintomas depressivos. Os factores de natureza social ou interpessoal, finalmente, podem contribuir para uma

[12] Para uma análise dos processos de deslegitimação na dor crónica e na fibromialgia, ver Good e col. (1992) e Quartilho (1999).

deficiente adaptação a situações de dor crónica, ajudando assim à emergência de sintomatologia depressiva. Uma percepção de ausência de apoio social, a precariedade do ambiente familiar ou o processo de deslegitimação das queixas de dor apresentadas pelo doente, são apenas alguns exemplos desta mediação social/interpessoal, entre dor crónica e depressão.

Por outras palavras, uma definição biomédica estrita de dor crónica e uma associação linear, não reflexiva, com uma categoria psiquiátrica, neste caso uma depressão, é parcialmente responsável pela desvalorização das variáveis sociais e interpessoais no desenvolvimento da sintomatologia depressiva. A experiência da dor crónica requer uma validação social do sofrimento. Este processo de validação, ou a sua ausência, influencia o comportamento do doente, que por sua vez influencia as respostas das outras pessoas, no seu mundo familiar e social, ou no âmbito dos cuidados de saúde. Os doentes podem sentir-se mais frustrados quando tentam explicar ou legitimar os seus sintomas junto de pessoas que não fazem parte do seu círculo social mais próximo, incluindo os profissionais de saúde. Daí que estes doentes, que não têm patologia orgânica visível, recolham mais vezes ao domicílio para obterem o apoio pretendido (Faucett e Levine, 1991). Os doentes com dor crónica, por outro lado, protagonizam muitas perdas que devem ser vistas no seu contexto ecológico, e não apenas na bioquímica do cérebro. Podem estar deprimidos sem estarem clinicamente deprimidos. Podem concluir que a dor é inacessível à sua capacidade de controlo. Podem reconhecer um compromisso progressivo do seu estado de saúde global, com limitações físicas crescentes e sacrifício da actividade profissional. Uma eventual situação de desemprego ameaça o equilíbrio financeiro do agregado familiar. O doente fica diminuído na sua auto-estima. As ambições pessoais ficam irremediavelmente bloqueadas. O doente fica «condenado» a uma ausência de esperança na sua recuperação, a um sentimento inespecífico de desmoralização que não se deve confundir, obrigatoriamente, com uma situação de depressão clínica (Roy, 1992:39).

Factores cognitivos

Os doentes com dor crónica tendem a acreditar que têm uma capacidade limitada para exercer qualquer controlo eficaz dos seus sintomas. A auto-eficácia, designando uma crença pessoal na capacidade de lidar com a dor e de funcionar apesar da sua persistência, do mesmo modo que a intensidade da dor, contribui para o desenvolvimento da incapacidade e depressão em doentes com dor crónica (Arnstein e col., 1999). As avaliações negativas sobre a auto-eficácia podem reforçar a experiência de desmoralização, a inactividade física e a resposta exagerada à estimulação nociceptiva (Brown e Nicassio, 1987). As auto-verbalizações negativas, do tipo «não presto para nada» ou «vou ficar inválido» evidenciam uma associação consistente com baixos níveis de ajustamento global, em situações de dor crónica (Stroud e *col.*, 2000). As crenças relacionadas com a dor, como por exemplo uma crença pessoal na incapacidade de controlo da dor, podem ser preditivas da incapacidade física e da depressão (Turner e *col.*, 2000).

As crenças, avaliações, e estratégias de lidar com a dor têm enorme relevância na avaliação e tratamento dos doentes com dor crónica. Reesor e Graig (1988), por exemplo, mostraram que a principal diferença entre doentes com lombalgia crónica e muitos «sinais medicamente incongruentes», e um outro grupo de doentes sem os sinais mencionados, eram precisamente os pensamentos maladaptativos. Parece pois existir uma associação entre as crenças do doente e o seu funcionamento, tal como é defendido pelo modelo cognitivo-comportamental de adaptação à dor crónica. As crenças segundo as quais a dor traduz a presença de uma lesão e a actividade física, nestas condições, deve ser evitada, podem associar-se aos índices de funcionamento e comportamento de dor do indivíduo. Intervenções terapêuticas que visem a correcção destas crenças maladaptativas podem, presumivelmente, reduzir o comportamento de dor, aliviar a incapacidade física e a depressão destes doentes (Jensen e *col.*, 1999). A actividade cognitiva dos doentes com dor crónica, portanto, pode contribuir para o agravamento, alívio ou manutenção do sintoma, do comportamento de dor, do mal-estar afectivo e dos índices globais de ajustamento disfuncional (Turk e Rudy, 1992).

Os factores biomédicos que podem iniciar o sintoma dor desempenham um papel cada vez menos importante ao longo do tempo, também no que diz respeito à incapacidade. O descondi-

cionamento físico, sobretudo, pode manter e mesmo agravar o problema[13]. Esta inactividade aumenta a atenção e a preocupação com o corpo e com a dor, sendo que estas alterações cognitivas aumentam a possibilidade de uma distorção na interpretação dos sintomas, reforçando a percepção de incapacidade. A restrição da actividade física, a ausência de compensações e a presença continuada de um ambiente que suporta involuntariamente o papel de doente, abrangendo a família e o sistema de cuidados de saúde, podem impedir o alívio da dor, uma reabilitação eficaz, a redução da incapacidade e uma melhoria global do ajustamento.

As interpretações cognitivas também afectam o modo como os doentes apresentam os sintomas às outras pessoas, incluindo os profissionais de saúde. A comunicação da dor, do sofrimento e do mal estar pode suscitar respostas que reforçam os comportamentos de dor. Ou seja, as queixas do doente podem levar o médico a prescrever medicação mais potente, a pedir mais exames complementares e a sugerir, nalguns casos, uma intervenção cirúrgica. Os familiares podem expressar simpatia, livrar o doente das responsabilidades habituais e encorajar a passividade, assim promovendo um maior descondicionamento físico.

As pessoas com dor crónica têm expectativas negativas sobre a sua capacidade e responsabilidade de exercerem controlo sobre o sintoma. Geralmente, vêem-se a si próprias numa situação de desespero. Estas avaliações negativas da sua condição clínica, da sua situação de vida, e da sua eficácia para controlar a dor e problemas associados servem para reforçar as suas experiências de desmoralização e inactividade.

A incapacidade relacionada com a dor assume proporções epidémicas (Aronoff, 1991) e a sua relevância clínica sugere pelo menos três leituras alternativas[14]. O chamado modelo de incapacidade defende que esta é uma consequência directa do sintoma doloroso, assumindo uma relação isomórfica entre grau de incapacidade e extensão do dano físico. A velha hipótese psicossomática propõe que a incapacidade relacionada com a dor é uma consequência de factores psicológicos. Um modelo de percepção diferenciada do sintoma, finalmente, sublinha a existência de variações individuais, cognitivas e afectivas, na percepção e registo dos sintomas físicos (Millard e *col.,* 1991).[15] A percepção da dor e respectiva intensidade, por sua vez, constituem um importante factor de recurso aos cuidados de saúde para os doentes com dor crónica (Andersson e *col.,* 1999).

Num estudo de investigação recente, realizado nos HUC, os doentes com o diagnóstico de fibromialgia (FM) denotaram um menor recurso a estratégias de *coping* activo e um maior recurso a estratégias de *coping* passivo, em comparação com os doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide (AR) (Quartilho, 1999). Ou seja, os doentes FM parecem fazer mais apelo a recursos externos, ou assumem uma atitude de «desistência», quando têm sintomas. Nestas condições, o estudo verificou a presença de uma associação característica entre *coping* passivo, depressão e psicopatologia geral, tal como foi referido noutros estudos (Snow-Turek e *col.,* 1996). Mas a na-

[13] O síndrome de fadiga crónica é um bom exemplo de como o descondicionamento físico, ou inactividade, entre outros factores, podem funcionar como factores de perpetuação da incapacidade e do sofrimento.

[14] A questão da relação entre dor crónica e incapacidade é complexa. Esta complexidade é testemunhada pela abundância de literatura disponível sobre o assunto que não tem, neste trabalho, um tratamento detalhado. A este propósito, um estudo recente sugeriu que a candidatura a uma pensão de incapacidade influencia notoriamente o padrão de utilização dos cuidados de saúde. Mais especificamente, os doentes com dor crónica que receberam a referida pensão restringiram consideravelmente o seu acesso aos serviços de saúde. Os que não receberam pensão ou ficaram insatisfeitos com a pensão recebida mantiveram a frequência anterior de procura dos cuidados. A ausência ou deficiência de compensação financeira por parte do Serviço Social, conclui o estudo, pode perpetuar o comportamento de dor e manter, igualmente, uma situação de custo acrescido para os cuidados de saúde (Hojsted e col., 1999).

[15] A hipótese de uma percepção diferenciada dos sintomas somáticos salienta a importância do conceito de afectividade negativa. Este conceito corresponde a uma disposição individual, estável, associada a situações de mal estar individual e insatisfação numa vasta gama de contextos. Os indivíduos com elevados índices de afectividade negativa tendem a ser mais introspectivos e negativistas, centrados nos aspectos negativos de si próprios e dos outros, hipervigilantes em relação aos seus corpos (Quartilho, 1999). Os indivíduos que pontuam mais alto neste construto seriam mais susceptíveis de perceber, lembrar, reagir e apresentar queixas relacionadas com sintomas físicos funcionais. Os mecanismos envolvidos, eventualmente responsáveis por um maior registo de sintomas somáticos em pessoas com elevada afectividade negativa, podem incluir uma maior sensibilidade à dor, hipervigilância corporal, tendência à introspecção e distorção evocativa (Watson, 2000).

tureza da associação não ficou esclarecida. Tanto a dicotomia passivo-activo como as diferenças individuais, independentemente dos grupos, impedem quaisquer generalizações. As recidivas dolorosas em doentes AR, por exemplo, podem obrigar à adopção de estratégias passivas, adaptativas. O repouso ou a restrição da actividade física, nestas condições, é uma prescrição comum nas consultas de Medicina e Reumatologia (Brown e Nicassio, 1987).

Podemos suspeitar que, em termos globais, as estratégias de *coping* activo sejam preditivas do funcionamento actual e futuro (grupo AR), enquanto que as estratégias de *coping* passivo, pelo contrário, seriam preditivas de uma disfunção actual e futura (grupo FM). Mas talvez seja mais útil olhar para cada uma das estratégias escolhidas e avaliar a sua importância diferencial, mesmo que incluídas no mesmo grupo. Os *items* relacionados com os estilos de *coping*, no questionário utilizado, incluíram estratégias de catastrofização («sinto que não vale a pena viver assim»), oração («rezo a Deus para que as dores desapareçam»), reinterpretação da dor («tento distanciar-me das dores, como se estivessem noutra pessoa»), ignorância da dor («tento não prestar atenção às minhas dores»), desvio da atenção («tento pensar em qualquer coisa agradável») e participação em actividades de distracção («saio de casa, faço qualquer coisa, falo com a vizinha, vou às compras»).

Ora, uma revisão recente dos trabalhos relativos a cada uma destas estratégias, efectuados depois de 1991, pronunciou-se a favor de uma relação consistente entre catastrofização e ajustamento a situações de dor crónica (Boothby e *col.,* 1999). Com efeito, esta mesma estratégia – *catastrofização* – definida pelo uso de auto-verbalizações negativas, exageradas, quando a pessoa tem dores, mostrou associar-se, nos estudos revistos, a índices mais elevados de sofrimento psicológico, taxas mais elevadas de uso analgésico e dor pós-operatória, pior funcionamento físico e incapacidade, índices mais elevados da intensidade da dor, mais registos de interferência das dores nas actividades do dia a dia, níveis inferiores de actividade geral, índices mais altos de disfunção psicossocial e diminuição da capacidade de trabalho. Num dos estudos considerados, verificou-se que os doentes com situações de dor crónica inconsistente com padrões anatómicos ou fisiológicos reconhecidos, e com sintomas vagos ou mal localizados, referiram índices mais elevados de catastrofização, em comparação com outros doentes nos quais a dor crónica, pelo contrário, era mais congruente com conhecimentos anatomofisiológicos (Hadjistavropoulos e Craig, 1994). Os estudos com as estratégias de *oração*, ou esperança nas melhoras, por sua vez, exibiram resultados contraditórios. Em termos globais, pareceu que esta estratégia se associava a importantes medidas de ajustamento em certas ocasiões, mas não noutras. Sempre que se verificou uma associação significativa, contudo, esta estratégia associou-se de um modo positivo à disfunção e de modo negativo às medidas de adaptação funcional. Seja como for, ficamos sem saber se as pessoas rezam mais quando se sentem mais infelizes, por oposição às ocasiões em que se sentem melhor, ou se, na verdade, as estratégias de oração/esperança contribuem mesmo para uma disfunção mais acentuada, em situações de dor crónica. Além do mais, rezar pode corresponder a uma estratégia activa, mais do que passiva (Snow-Turek e *col.,* 1996).

A *reinterpretação* das sensações de dor, em termos gerais, tendeu a mostrar associações débeis, não significativas, com a maioria das variáveis funcionais, tais como interferência da dor nas actividades ou na capacidade para o trabalho, sofrimento emocional e intensidade da dor. No seu conjunto, os estudos revistos sugeriram que a reinterpretação das sensações de dor tem um papel pouco significativo no ajustamento à dor crónica. A *ignorância* da dor, por sua vez, mostrou, na maioria dos estudos, uma incapacidade preditiva para a interferência com as actividades de rotina ou com a capacidade de trabalho, disfunção psicossocial e intensidade da dor. Ignorar a dor, portanto, tem provavelmente muito pouca influência no ajustamento à dor crónica, para a maioria das pessoas. O *desvio da atenção* também guarda uma relação inconsistente com o funcionamento, nos doentes com dor crónica. Deste modo, pode constituir uma estratégia similar à ignorância da dor, talvez mais útil em casos de dor aguda. No entanto, é possível que o acto de prestar atenção à dor, pelo menos nos casos de dor crónica, corresponda a uma estratégia maladaptativa. Pelo menos nos casos de lombalgia crónica, uma maior atenção à dor parece associar-se a um aumento na intensidade do sintoma, a maior sofrimento emocional e incapacidade, e ainda a um maior recurso aos serviços de saúde,

por causa da dor (McCracken, 1997). A *participação em actividades de distracção*, finalmente, mostrou ter muito pouca influência sobre o ajustamento à dor crónica.

A estratégia de catastrofização, portanto, parece ser a que mostra uma associação mais forte e consistente com o funcionamento do indivíduo, em situações de dor crónica. Pode acontecer que esta particular estratégia, catastrofização, seja mais preditiva da depressão do que da incapacidade física, nas mesmas condições de dor crónica (Turner e col., 2000). Mas não devemos esquecer a natureza correlacional da maioria dos estudos. Ou seja, uma associação significativa não constitui evidência de que uma resposta de *coping* influencie a medida de ajustamento ou que esta última, por sua vez, seja preditiva da resposta considerada. Por outro lado, as estratégias de *coping* podem ser apenas um mero reflexo do funcionamento global de um indivíduo. No caso dos doentes FM, a tendência verificada para as respostas de catastrofização pode constituir, tão somente, apenas mais «um elemento na paisagem», sem qualquer tipo de associação causal (Quartilho, 1999).

Abuso e negligência

O abuso físico e sexual durante a infância tem também sido relacionado com o estado de saúde na idade adulta, não obstante o desconhecimento sobre a natureza desta relação. Contudo, as experiências de abuso físico e sexual guardam certamente uma relação não específica com as várias manifestações patológicas com que têm sido relacionadas na vida adulta: depressão, comportamento antisocial, dificuldades interpessoais, abuso de substâncias, etc. Têm sido implicados ainda diversos quadros clínicos nesta associação, abrangendo a dor facial, dor pélvica crónica, lombalgia, fibromialgia e perturbações gastrintestinais (Goldberg e col., 1999).

O facto de algumas condições clínicas, como a dor pélvica crónica e o síndrome do cólon irritável, terem sido associadas a experiências de abuso físico e sexual (Walker e *col.*, 1995; Drossman e *col.*, 1995), suscitou a eventual presença das mesmas experiências de abuso, físico e sexual, na história biográfica dos doentes com o diagnóstico de fibromialgia. Walker e *col.* (1997) sugeriram uma hipótese segundo a qual as mulheres com fibromialgia, em comparação com um outro grupo de mulheres com o diagnóstico de artrite reumatóide, deveriam apresentar taxas mais elevadas de abuso físico e sexual ao longo da vida, assim como uma maior frequência e gravidade de abuso emocional, físico e sexual durante a infância. Para além desta hipótese, os autores sugeriram igualmente uma associação entre a fibromialgia e uma maior prevalência de problemas interpessoais ao longo da vida. Os resultados finais evidenciaram uma prevalência significativamente superior de todas as formas de vitimização, ao longo da vida e durante a infância, nos doentes com fibromialgia, confirmando assim as hipóteses iniciais. A gravidade dos traumatismos ocorridos na infância mostrou-se também superior neste grupo de doentes. Mas as experiências prévias de qualquer tipo de abuso, incluindo o abuso sexual, não revelaram uma relação específica com o desenvolvimento futuro da fibromialgia. As agressões físicas durante a idade adulta, pelo contrário, mostraram uma associação robusta e específica com a fibromialgia. A gravidade dos traumatismos também mostrou uma relação significativa com a incapacidade funcional observada, apenas nos doentes com o diagnóstico de fibromialgia. Ou seja, a presença de uma história de vitimização na fibromialgia pode constituir um marcador para uma maior incapacidade física e uma maior resistência aos tratamentos instituídos.

Alexander e *col.* (1998) pretenderam investigar a relação entre o abuso físico/sexual e a utilização dos cuidados de saúde, num grupo de 75 mulheres com fibromialgia, na expectativa de que as doentes vítimas de experiências de abuso, em comparação com as que não tivessem sido abusadas, teriam as seguintes características: 1) maior recurso à medicação analgésica e aos serviços de cuidados de saúde; 2) índices mais elevados de dor, fadiga e incapacidade funcional; 3) número superior de diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida; 4) índices superiores de *stress* no dia a dia; 5) índices mais baixos de limiar à dor, associados a uma elevada disposição para o registo da sua presença; 6) uso mais frequente de estratégias de *coping* maladaptativas e de crenças negativas, relacionadas com a dor; e 7) índices mais baixos nas aptidões de controlo dos sintomas (auto-eficácia). Deste modo, os autores quiseram não apenas explorar as relações entre abuso físico/sexual e utilização dos cuidados de

saúde, mas também estudar, em simultâneo, as variáveis que pudessem influenciar esta relação.

A frequência de abuso físico/sexual encontrada foi de 57%, um valor similar ao encontrado em doentes com patologia gastrintestinal (Leserman e *col.*, 1996). As doentes FM vítimas de abuso revelaram índices mais elevados de intensidade da dor, fadiga e incapacidade funcional, para além de uma maior frequência de dores de «estômago» ou dores «pélvicas». Também obedeceram aos critérios de um número significativamente superior de diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida e referiram índices mais elevados de *stress* no seu dia a dia. Além do mais, mostraram uma tendência consistente para referir dor em resposta a um vasto conjunto de estímulos dolorimétricos, aplicados em diversos locais anatómicos, independentemente da intensidade dos estímulos dolorosos. Ou seja, revelaram uma percepção de dor anormal. Também se mostraram menos susceptíveis a acreditar na realização de comportamentos que pudessem reduzir os seus índices de fadiga e depressão. Em resumo, este estudo encontrou uma relação significativa entre abuso físico/sexual, recurso a consultas médicas e utilização de medicação analgésica em doentes com fibromialgia. Identificou igualmente diversas variáveis que podem influenciar esta relação, tais como os elevados índices de intensidade da dor, fadiga, *stress*, incapacidade funcional, anomalias na percepção da dor e morbilidade psiquiátrica.

É possível, portanto, que a associação verificada entre vitimização e fibromialgia constitua apenas um exemplo de uma associação mais vasta, inespecífica, entre experiências de abuso e processo de somatização. O facto de não haver uma relação específica entre as histórias de abuso, independentemente da sua natureza, física ou sexual, e o desenvolvimento da fibromialgia, sugere por outro lado a conveniência de prestarmos uma maior atenção à qualidade global da vida familiar e à sua relação com o aparecimento, eventual, do síndrome reumatológico (Walker e *col.,* 1997).

A literatura sustenta portanto a existência de uma relação entre abuso na infância e dor crónica, na idade adulta, não obstante uma escassez de explicações causais, quanto aos mecanismos envolvidos. A relação entre negligência afectiva ou privação emocional durante a infância e o aparecimento de dores na idade adulta tem merecido também a atenção da literatura (Roy, 1998). Este conceito de privação emocional deve talvez muito aos trabalhos de Bowlby e da sua teoria de ligação. Segundo esta teoria, a impossibilidade de uma criança se ligar a uma figura maternal, ou a outros familiares, é susceptível de ter um impacto negativo no processo de desenvolvimento. Mas apesar do consenso existente sobre o carácter negativo destas consequências, a sua relação com os fenómenos de negligência ou privação também não é clara. As situações de abuso conjugal e violência doméstica, como vimos a propósito da fibromialgia, têm sido igualmente associadas a contextos clínicos de dor crónica na vida adulta.

Acontecimentos de vida e personalidade

A relação entre acontecimentos de vida e a experiência de dor na idade adulta também tem sido objecto de atenção. As conclusões são, no entanto, equívocas. Existem evidências contraditórias. No entanto, pode afirmar-se que os acontecimentos negativos ou indesejáveis podem exacerbar situações clínicas de dor prévias, determinando uma procura de ajuda. Por outro lado, acontecimentos *minor,* de natureza traumática, podem desencadear um vasto conjunto de factores que, em última análise, determinam a instalação da dor crónica (Roy, 1992: 56).

As relações entre dor e personalidade são complexas. Não parece existir qualquer evidência favorável a uma relação consistente entre dor crónica e um perfil específico de personalidade, não obstante uma maior prevalência eventual de certos traços, sobretudo testemunhados pelo MMPI *(Minnesota Multiphasic Personality Inventory).* Também não parece que os atributos de personalidade dos doentes com dor crónica permitam uma previsão de incapacidade subsequente (Linder e col., 2000). Mas podemos dizer que, ao longo dos últimos 100 anos, têm sido consideradas três categorias básicas, a propósito da relação entre dor e personalidade: teorias psicodinâmicas, teorias traço e teorias biopsicossociais (Weisberg e Keefe, 1999).

As teorias psicodinâmicas sugerem que os conflitos inconscientes residem na origem da dor crónica ou constituem factores de perturbação no seu tratamento. De acordo com a perspectiva psicanalítica clássica, os conflitos emocionais subjacentes, geralmente inconscientes, seriam

importantes para a compreensão geral da dor. Estes conflitos seriam convertidos, através de mecanismos psicodinâmicos, em sintomas físicos dolorosos. Estes sintomas, por sua vez, seriam uma tradução simbólica dos conflitos emocionais subjacentes. Uma dor pélvica, por exemplo, poderia traduzir um conflito não resolvido relacionado com impulsos sexuais inaceitáveis.

Numa outra perspectiva, ainda de acordo com a revisão efectuada por Weisberg e Keefe (1999), a dor poderia surgir como um substituto actual para certos traumatismos emocionais do passado, que a pessoa não teria podido sentir ou expressar de um modo apropriado. As descrições da dor física, neste contexto, seriam uma forma «aceitável» de comunicar o referido sofrimento emocional, e constituiriam, em simultâneo, uma defesa adicional contra o mesmo sofrimento[16].

George Engel também marcou os estudos sobre dor e personalidade, ao definir o *«pain-prone patient»*. Acreditando que a dor podia servir importantes funções psicológicas, este autor defendeu que o sintoma doloroso podia absolver o indivíduo face a sentimentos subjectivos de culpa. Uma focagem selectiva na dor poderia também permitir ao indivíduo afastar a sua atenção de sentimentos agressivos ou hostis que não fosse capaz de expressar de uma forma directa. Finalmente, a dor crónica poderia estar relacionada com uma longa história de fracasso e sofrimento pessoais, operando como um protagonista que permitiria ao indivíduo conservar um legítimo estatuto de vítima, ao longo do processo.

As teorias traço defendem que os traços ou disposições da personalidade influenciam o modo como a pessoa responde ao início, persistência e tratamento da dor. No caso particular da dor crónica, a ambiguidade do sintoma pede uma atribuição de significado que depende, pelo menos em parte, da personalidade do indivíduo. Certos factores da personalidade, numa outra perspectiva, poderiam predispôr algumas pessoas para alguns síndromes dolorosos crónicos.

As teorias biopsicossociais são sobretudo importantes na compreensão da dor crónica, como vimos. O modelo de diátese-*stress* é uma variante destas teorias, aplicadas à dor, ao sugerir que o sintoma se desenvolve à custa de uma interacção entre um substrato biológico ou genético (diátese) e a expressão deste substrato, em determinadas condições *(stress)*[17]. Em muitos casos de dor crónica, a diátese incluiria também as características de personalidade do doente. O *stress,* por seu lado, englobaria as alterações bioquímicas e nociceptivas que ocorrem no início do síndrome doloroso (Banks e Kerns, 1996).

Em termos gerais, a revisão da literatura sobre dor e personalidade permite duas conclusões, de acordo com Weisberg e Keefe (1999). Em primeiro lugar, a avaliação da personalidade dos doentes com dor crónica pode ser útil para a identificação de traços e perturbações que podem influenciar a evolução e tratamento do síndrome doloroso. Em segundo lugar, as perturbações da personalidade parecem ser mais frequentes nas pessoas com dor crónica, em comparação com a população geral. No entanto, este dado não permite quaisquer inferências causais (Weisberg e Keefe, 1999).

Referências Bibliográficas

1. Abramson, L., Seligman, M., & Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. Journal of Abnormal Psychology, 87, 49-74.
2. Alexander, R. e. al. (1998). Sexual and Physical Abuse in Women with Fibromyalgia: Association with Outpatient Health Care Utilization and Pain Medication Usage. Arthritis Care and Research, 11(2).
3. Andersson, H., Ejlertsson, G., Leden, I., & e col. (1999). Impact of chronic pain on health-care seeking, self care and medication. Results from a population-based Swedish study. J Epidemiol Community Health, 53, 503-509.
4. Arnstein, P., Caudill, M., Mandle, C., & e col. (1999). Self Efficacy as a mediator of the relationship between pain intensity, disability and depression in chronic pain patients. Pain, 80, 483-491.
5. Aronoff, G. (1991). Chronic Pain and the Disability Epidemic. The Clinical Journal of Pain, 7, 330-338.
6. Banks, S., & Kerns, R. (1996). Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress frame-

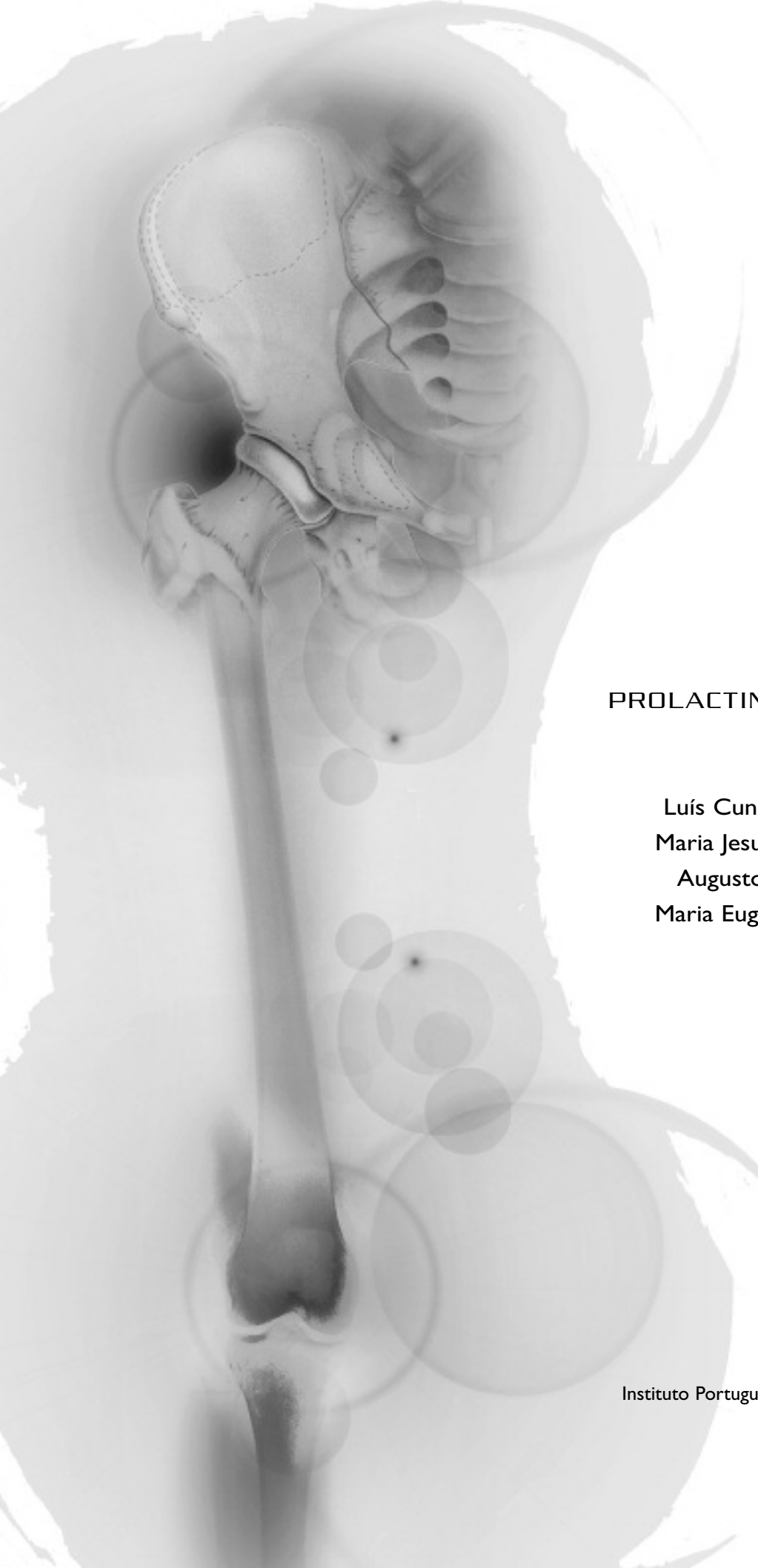
[16] Os «traumatismos emocionais do passado» podem ser concebidos como factores de vulnerabilização distal que, cruzados com factores de vulnerabilização proximal, em certos contextos, contribuem para o estabelecimento de sintomas e comportamentos que, no seu conjunto, configuram o diagnóstico de fibromialgia (Quartilho, 1999).

[17] Na elucidação dos mecanismos etiológicos da fibromialgia, Okifugi e Turk (1999) propõem um modelo dinâmico que integra factores predisponentes, neuroendócrinos e psicossociais, associados a factores precipitantes, físicos e psicológicos, que surgem como factores de *stress*. Assim, o modelo proposto é um modelo de diátese (biológica e psicossocial) – *stress*.

work. Psychological Bulletin, 119, 95-110.
7. Bass, C. (2000). Liaison psychiatry in the pain clinic. E. F. a. T. F. Robert Peveler (Editors), Liaison Psychiatry - Planning Services for Specialist Settings (The Royal College of Psychiatrists ed., pp. 92-109). Glasgow: Gaskell.
8. Boothby, J., Thorn, B., Stroud, M., & Jensen, M. (1999). Coping with Pain. Robert J. Gatchel e Dennis C. Turk (Editors), Psychosocial Factors in Pain: Critical Perspectives (pp. 343-359). New York: The Guilford Press.
9. Brown, G., & Nicassio, P. (1987). Development of a Questionnaire for the Assessment of Active and Passive Coping Strategies in Chronic Pain Patients. Pain, 31, 53-64.
10. Cohen, S., & Rodriguez, M. (1995). Pathways linking affective disturbances and physical disorders. Health Psychology, 14, 374-380.
11. Drossman DA et al. (1995). Sexual and Physical Abuse and Gastrointestinal Illness: review and recomendations. Ann Intern Med., 123, 782-794.
12. Engel, G. L. (1977). The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. Science, 196(4286).
13. Faucett, J., & Levine, J. (1991). The contributions of interpersonal conflict to chronic pain in the presence or absence of organic pathology. Pain, 44, 35-43.
14. Fernandez, E., & Turk, D. (1992). Sensory and Affective Components of Pain: Separation and Synthesis. Psychological Bulletin, 112(2), 205-217.
15. Flor, H. e. al. (1987). The Role of Spouse Reinforcement, Perceived Pain, and Activity Levels of Chronic Pain Patients. Journal of Psychosomatic Research, 31(2), 251-259.
16. Fordyce, W. (1988). Pain and Suffering - A Reappraisal. American Psychologist, 43(4), 276-283.
17. Fordyce, W., & Steger, J. (1979). Chronic Pain. O. Pomerleau, & J. Brady (Eds), Behavioral Medicine: Theory and Practice (pp. 125-153). Baltimore: Williams & Wilkins.
18. Gamsa, A. (1994a). The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. Pain, 57 , 5–15.
19. Gamsa, A. (1994b). The role of psychological factors in chronic pain. II. A critical appraisal. Pain, 57, 17–29.
20. Gatchel, R. J. (1999). Perspectives on Pain: A Historical Overview. Robert J. Gatchel & Dennis C. Turk (Editors), Psychosocial Factors in Pain - Critical Perspectives (pp. 3-17). New York: The Guilford Press.
21. Geisser, M. e. al. (1994). Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. Pain, 59, 79-83.
22. Goldberg, R., Pachas, W., & Keith, D. (1999). Relation--ship between traumatic events in childhood and chronic pain. Disability and Rehabilitation, 21(1), 23–30.
23. Hadjistavropoulos, H., & Craig, K. (1994). Acute and chronic low back pain: Cognitive, affective, and behavioral dimensions. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 62, 341-349.
24. Hanson, R. &. G. K. (1990). Coping with Chronic Pain. New York: The Guilford Press.
25. Hawley, D., & Wolfe, F. (1993). Depression is not more common in Rheumatoid Arthritis: A 10-Year Longitudinal Study of 6.153 Patients with Rheumatic Disease. J Rheumatol, 20
26. Hojsted, J, Alban, A., Hagild, K., & e col. (1999). Utilisation of health care system buy chronic pain patients who applied for disability pensions. Pain, 82, 275-282.
27. Hudson & Pope (1996). The Relationship Between Fibromyalgia and Major Depressive Disorder.
28. Jensen, M., Romano, J., Turner, J., & e col. (1999). Patient beliefs predict patient functioning: further support for a cognitive-behavioral model of chronic pain. Pain, 95, 95-104.
29. Leserman, J. e. al. (1996). Sexual and Physical Abuse History in gastroenterology practice: how types of abuse impact health status. Psychosom Med, 58, 4-15.
30. Lewis, G. (1981). Cultural Influences on Illness Behavior: A Medical Anthropological Approach. The Relevance of Social Science for Medicine.
31. Linder, J., Walker, S., Haddock, C., & e col. (2000). Does personality or psychopathology predict disability in chronic pain patients? Disability and Rehabilitation, 22(6), 281-287.
32. Lipowsky, Z. J. (1986). Psychosomatic Medicine: Past and Present Part I: Historical Background. Can. J. Psychiatry, 3(1), 2-7.
33. McCracken, L. (1997). «Attention» to Pain in Persons with Chronic Pain: A Behavioral Perspective. Behavior Therapy, 28, 271-284.
34. Millard, R. e. al. (1991). A Comparison of Models Describing Reports of Disability Associated with Chronic Pain. The Clinical Journal of Pain, 7, 283-291.
35. Nogueira, J. (1996). O Clínico Geral e a Fibromialgia. Rev Port Reumat, 7(66), 1728-1738.
36. Okifuji, A., & Turk, D. (1999). Fibromyalgia: Search for Mechanisms and Effective Treatments. R. &. T. D. Gatchel (Editors), Psychosocial Factors in Pain - Critical Perspectives (pp. 227-246). New York: The Guilford Press.
37. Quartilho, M. (1996) Dor Crónica: Alguns aspectos sociais e culturais. Psiquiatria Clínica, 17(3)
38. Quartilho, M. (1999). Fibromialgia e Somatização. Tese de Doutoramento.
39. Quartilho, M. (1998). O Problema Clínico da Somatização: Conceitos, Avaliação e Tratamento. Porto: Fundação Bial.
40. Robinson, M., & Riley III, J. (1999). The Role of Emotion in Pain. R. &. T. D. Gatchel (Editors), Psychosocial Factors in Pain - Critical Perspectives (pp. 74-88). New York: The Guilford Press.
41. Roy, R. (1998). Childhood Abuse and Chronic Pain - A Curious Relationship? Toronto: University of Toronto Press.

42. Roy, R. (1992). The Social Context of the Chronic Pain Sufferer. University of Toronto Press.
43. Sharpe, M., Mayou, R., Seagrott, V., Surawy, C., Warwick, H., Bulstrode, C., Dawber, R., & Lane, D. (1994). Why do doctors find some patients difficult to help? Quarterly Journal of Medicine, 87, 187-193.
44. Snow-Turek, A. e. al. (1996). Active and passive coping strategies in chronic pain patients. Pain, 64, 455–462.
45. Soderberg, S., & Norberg, A. (1995). Metaphorical Pain Language among Fibromyalgia Patients. Scand J Caring Sci, 9, 55-59.
46. Stroud, M., Thorn, B., Jenmsen, M., & e col. (2000). The relation between pain beliefs, negative thoughts, and psychosocial functioning in chronic pain patients. Pain, 84, 347-352.
47. Turk, D. (1996). Biopsychosocial Perspective on Chronic Pain. Robert J. Gatchel & Dennis C. Turk (Editors), Psychological Approaches to Pain Management (pp. 3-32). New York: The Guilford Press.
48. Turk, D., & Flor, H. (1999). Chronic Pain: A Biobehavioral Perspective. Robert J. Gatchel & Dennis C. Turk (Editors), Psychosocial Factors in Pain - Critical Perspectives (pp. 18-34). New York: The Guilford Press.
49. Turk, D., & Okifugi, A. (1997). Evaluating the Role of Physical, Operant, Cognitive, and Affective Factors in the Pain Behaviors of Chronic Pain Patients. Behavior Modification, 21(3), 259-280.
50. Turk, D. C., & Rudy, T. E. (1992). Cognitive Factors and Persisten Pain: A Glimpse into Pandora's Box. Cognitive Therapy and Research, 16(2), 99-122.
51. Turner, J., Jensen, M., & Romano, J. (2000). Do beliefs, coping and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? Pain, 85, 115-125.
52. Vaz Serra, A. (1989). Abordagem Cognitivo-Comportamental da Depressão. Psiquiatria Clínica, 10(2), 71–78.
53. Walker, E., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Katon, W., & Bernstein, D. (1997). Psychosocial Factors in Fibromyalgia Compared with Rheumatoid Arthritis: I. Psychiatric Diagnoses and Functional Disability. Psychosomatic Medicine, 59, 565-571.
54. Walker, E. e. al. (1995). Psychiatric diagnoses, sexual and physical vitimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or infammatory bowel disease. Psychological Medicine, 25, 1259-1267.
55. Wall, P. (1999). Pain - The Science of suffering. London: Weidenfeld & Nicolson.
56. Watson, D. (2000). Mood and Temperament. New York: The Guilford Press.
57. Weisberg, J., & Keefe, F. (1999). Personality, Individual Differences, and Psychopathology in Chronic Pain. R. &. T. D. Gatchel (Editors), Psychosocial Factors in Pain - Critical Perspectives (pp. 56-73). New York: The Guilford Press.

ASSINE
ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA
ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA



PROLACTINA E LÚPUS

Luís Cunha Miranda
Maria Jesus Mediavilla
Augusto Faustino
Maria Eugénia Simões

Instituto Português de Reumatologia

RESUMO

A prolactina é uma hormona polipéptídica lactotrófica sendo secretada por células na região anterior da hipófise. A prolactina interage com o sistema imune em quase todos os níveis afectando as células B, T, macrófagos e células *natural killer*. Sabendo-se que hiperprolactinémia parece não ser um achado frequente na população em geral, vários trabalhos e autores têm demonstrado a relação entre diversas doenças autoimunes e os níveis elevados de prolactina, especialmente no LES. Relativamente á associação entre os valores da prolactina e a actividade do LES poderemos afirmar que foram encontrados resultados contraditórios.

Palavras-chave: Lúpus erimatatoso sistémico (LES); prolactina; hiperprolactinémia; causas de hiperprolactinémia; actividade da doença; bromocriptina; anticorpo anti-prolactina; *«big big»* prolactina

ABSTRACT

Prolactin is a polypeptide hormone produced by the anterior cells of the pituitary gland. Prolactin interacts with the immune system in almost every level interfering with T; B; Macrophages and Natural Killer cells. Hyperprolactinemia is uncommon in the general population however several authors have been proving a close relationship between high prolactin levels and autoimmune diseases especially in SLE. Contradictory results have been found between Prolactin levels and disease activity in SLE

Key-words: SLE; prolactin; hyperprolactinemia; causes of hyperprolactinemia; disease activity; bromocriptin; anti-prolactin antibody; “big, big” prolactin

PROLACTINA E LÚPUS

Luís Cunha Miranda,* Maria Jesús Mediavilla**
Augusto Faustino,** Maria Eugénia Simões**

Prolactina – Regulação e Funções Metabólicas

A prolactina é uma hormona polipéptídica lactotrófica que compreende 199 amino-ácidos e apresenta três ligações dissulfídricas, sendo secretada por células na região anterior da hipófise.

Apresenta um papel activo no crescimento e diferenciação da glândula mamária e na regulação da reprodução.

Sabe-se, actualmente, que esta hormona é também produzida num número de sítios extra-hipofisários, incluindo outros locais do cérebro, e os linfócitos. Mais ainda, descreve-se hoje que a prolactina tem uma influência importante na proliferação e maturação duma variedade de células, nomeadamente do sistema imunitário, comportando-se desta forma como uma citoquina, com um papel activo na imuno-competência, especialmente nas respostas mediadas pelas células T[40].

Na ausência de estímulos como a amamentação ou o *stress,* a prolactina é inibida pela dopamina hipotalâmica, que actua nos receptores D2.

Os agentes pró-libertadores da prolactina incluem a histamina, noradrenalina, serotonina, opiáceos, estrogéneos, prostoglandinas, hormona libertadora da tirotrofina *(thyrotrofin-relasing hormone TRH),* péptido vasoactivo intestinal (VIP) e a colescistoquinina.

Tal como todas as hormonas pituitárias, a prolactina é libertada em ciclos de 90 minutos, com um pico nocturno após o adormecer.

Os valores normais situam-se abaixo dos 500 mU/L, por ser uma hormona pulsátil e sensível ao *stress.* Podem ser encontrados valores aumentados após a venopunção (com aumentos até 100mU/L) pelo que a repetição da determinação pode ser necessária em certos casos.

A libertação de hormonas hipofisárias é regulada pelos efeitos estimuladores das hormonas hipotalâmicas; contrariamente, a prolactina é inibida por uma acção hipotalâmica. Desta forma, o desarranjo entre os centros hipotalâmicos e a hipófise deverá resultar numa diminuição acentuada da libertação de hormonas hipofisárias (ACTH, GH,TSH, gonadotrofinas). Tais anormalidades levam no, caso da prolactina, a uma excessiva produção e com isso a hiperprolactinémia.

As neurohormonas que regulam o aumento da prolactina só actuam de uma forma rápida e transitória mediante as necessidades do organismo.

A dopamina hipotalâmica detem um papel fundamentável no controle da prolactina, inibindo a sua biosíntese e excreção, pelo que a inibição dos efeitos da dopamina provocará uma excreção excessiva de prolactina. Igualmente o ácido gama-aminobutirico (GABA), outro neurotransmissor, tem uma função de controle da libertação da prolactina[8].

Nas mulheres lactantes, o periodo pós-parto hiperprolactinémico parece associar-se com uma depleção de células B. Estas mulheres apresentam percentagens inferiores de linfócitos CD19+, quando comparadas com mulheres que não amamentam, relacionando-se estes valores negativamente com os valores de prolactina.

Em termos clínicos, a hiperprolactinémia pode ser responsável nas mulheres pela diminuição do líbido, galactorreia, aumento do volume mamário, amenorreia ou ciclos regulares mas anovulatórios. Pode ocorrer um hirsutismo moderado em mulheres devido à actividade androgénica moderada que se descreve para a prolactina, com um consequente aumento de peso[18].

No homem, poderemos encontrar igualmente diminuição do líbido, impotência, diminuição do volume do fluído seminal, com ou sem galactorreia ou ginecomastia.

A hiperprolactinémia parece não ser um acha-

* Interno do Complementar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia
** Especialista em Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

do frequente na população em geral; numa avaliação de 4.199 mulheres com ciclos menstruais normais, com baixa fertilidade, com distúrbios menstruais, com hirsutismo, ou ainda com galactorreia, a percentagem de mulheres com níveis elevados de prolactina (superior a 20ng/ml) foi de 3,3%[3]. Igualmente, num estudo realizado no Japão em que 10.550 trabalhadores aparentemente saudáveis foram analisados para detectar níveis de prolactina superiores a 75 ng/ml, encontram-se valores superiores em apenas 1,2% das mulheres (26/2600) (sendo que a gravidez possivelmente explicaria esse aumento em 7 mulheres) e 0,17% nos homens estudados (14/8450)[26].

Por outro lado, embora os adenomas da hipófise não sejam raros em estudos de necrópsia (10,9-22,5%), a sua detecção na população em geral é muito baixa (1,55 por 100.000 habitantes).

Os fármacos são, sem dúvida, um dos grandes responsáveis pelo aumento da prolactina, pelo que poderemos dividir as causas de hiperprolactinémia em farmacológicas e não farmacológicas (quadros 1 e 2).

Algumas vezes não se identifica a causa de hiperprolactinémia, sendo que a presença de micro-adenomas (não identificáveis pelos meios complementares de diagnóstico disponíveis) poderão explicar parte destes casos. Os outros poderão ser explicados por uma formação extra-hipofisária, nomeadamente pela capacidade do tecido linfóide em produzir a prolactina[39].

Em condições fisiológicas existem concentrações muito elevadas de prolactina no terceiro trimestre da gravidez e na lactação. As concentrações de prolactina encontram-se aumentadas durante o sono, antes de despertar, durante a hipertermia (sauna, banhos quentes) e com o exercício. Igualmente encontramos valores aumentados associados a um aumento dos valores de estrogéneos, bem como na deficiência tiroideia.

Em condições patológicas temos valores elevados em doentes com prolactinomas, submetidos a *stressores* somáticos (hipoglicémia, cirurgia ou terapêutica eletroconvulsivante), efeitos nutricionais e em doentes medicados com terapêutica anti-dopaminérgica. A insuficiência renal pode também ser causa de elevação da prolactina[33].

Quadro 1. Causas Não Farmacológicas de Hiperprolactinémia
(adaptado de Korbonitis M,. Prescriber's Journal 2000 ; 40 (2): 157-164)

Causas Não Farmacológicas de Hiperprolactinémia	
Fisiológicas	Gravidez
	Lactação
	Período neonatal
	Stress
Patologia Hipotalâmica	Tumores
	Doença Granulomatosa
	Irradiação Craniana
	Secção Peduncular Hipofisário (traumática ou cirúrgica)
Patologia Hipofisária	Micro ou Macroprolactinomas
	Adenomas Secretores Mistos
	Acromegália
	Síndrome de Cushing
	Tumores Causando Compressão Peduncular
	Hipofisária
	Síndrome da Sela Vazia
Diversos	Hipotiroidismo Primário
	Síndrome dos Ovários Poliquísticos
	Insuficiência Renal Crónica
	Cirrose
	Secreção Ectópica de Prolactina (Carcinoma broncogénico, Hipernefroma)
	Convulsões

Quadro 2. Causas Farmacológicas de Hiperprolactinémia
(adaptado de Korbonitis M,. Prescriber's Journal 2000 ; 40 (2): 157-164)

Causas Farmacológicas de Hiperprolactinémia	
Antagonistas dos receptores dopaminérgicos	
Neurolépticos clássicos	Perfenazina, Flufenazina, Flupentixol, Tioridazina, Promazina, Haloperidol, Loxapina, Cloropromazina, Sulpiride
Neurolépticos atípicos	Amilsupride, Sertindole, Respiridona
Anti-eméticos	Metoclopramida, Domperidona
Inibidores selectivos do recaptação da serotonina	
Antidepressívos tricíclicos (raramente)	
Drogas cardio-vasculares	Verapamil, Reserpina, Metildopa
Estrogéneos	Altas doses de anticonceptivos orais
Opiáceos	
Diversos	Benzifibrato, Omeprazole, Trimeptoprim, Antagonistas histamínicos H2

Os aumentos séricos da prolactina relacionados com fármacos são, habitualmente, inferiores aos 2.500 mU/L, mas podem atingir valores de 6.000 mU/L.

Prolactina: Resposta Imune e Autoimunidade

Os receptores para a prolactina incluem-se na família dos receptores do tipo Citoquinas/Hormona de Crescimento/Prolactina, que compreendem, pelo menos, 10 receptores, apresentando um dominio citoplasmático variável, uma área transmembranar hidrofóbica e uma área extracelular estável com uma cadeia de 100 aminoácidos.

Esta família de receptores inclui receptores para citoquinas (cadeias 2-Interleucinas (IL), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL--7), hormona de crescimento e eritropoietina. São expressos desta forma em diversos tecidos, incluindo linfócitos murinos, células T e B humanas, monócitos e células epiteliais tímicas[39].

Esta variedade de expressão dos receptores pode explicar em parte a grande actividade da prolactina.

A ligação entre a prolactina e o receptor induz a libertação de uma substância prolactina-*like* que amplifica quer a resposta da célula em que foi produzida para a libertação de linfoquinas, quer a resposta mitogénica dos linfócitos vizinhos. Assim, a prolactina é uma hormona imunoestimuladora endógena e a sua presença é necessária para a proliferação periférica de células sanguíneas mononucleares, estimulando-as para a mitogénese[27,29].

O factor regulador do interferão –1 *(IRF – Interferon regulatory factor –1),* que é um factor importante na regulação da diferenciação celular das células B e T é, aparentemente, sensível a estimulação pela prolactina[12].

Igualmente podemos afirmar que a prolactina influencia a resposta imune directamente através do timo e induzindo os receptores IL-2 nos linfócitos, e actua como factor de crescimento destes linfócitos[37].

A prolactina regula ainda um número variável de processos bioquimicos necessários para o crescimento e divisão celular, activando igualmente a proteína kinase C e estimulando o gene

RNAm relacionado com o crescimento *(growth--related RNAm gene)*[39].
Em experiências animais (ratos) a prolactina foi implicada na estimulação de macrófagos com aumento da produção de IL-1 e oxido nítrico, estimulando nomeadamente a fagocitose; pelo contrário, a sua diminuição estava relacionada com a depleção macrofágica[12]. *In vitro* a prolactina induz a produção de interferon γ pelos macrofágos humanos.

Da mesma foma a prolactina actua em sinergismo com a IL-2 para a promoção da diferenciação das células *natural killer* em células *killer* activadas pelas linfocinas.

A prolactina é secretada pelos linfócitos e em algumas instâncias é necessária para a proliferação mitogénica induzida de células do baço e para a proliferação de linfócitos *T-helper* induzida pela IL-2.

Por este conjunto de acções e interligações entre o sistema endócrino e imunitário, a prolactina pode ter um papel potencial na patogénese das doenças auto-imunes[40].

A prolactina interage com o sistema imune em quase todos os níveis, afectando as células B, T, macrófagos e células *natural killer.* Sabe-se, há mais de 20 anos, que a prolactina é necessária para manter a resposta celular T.

O gene do factor de transcrição *(transcription factor gene),* factor 1 regulatório do interferão *(interferon regulatory factor – 1, IRF-1),* dá a possibilidade à prolactina de regular a resposta imune. O IRF-1 é um importante regulador da diferenciação e maturação das células T e B e pensa-se que tem igualmente um papel activo na activação dos linfócitos T. Nestes a expressão de IRF--1 é extremamente sensível á estimulação pela prolactina de IL-2 e concanavalina A.

Algumas das funções imunológicas da prolactina são mediadas pelas células tímicas epiteliais.

A inflamação, com um efeito aumentado das citoquinas pode, por si só, afectar a sensibilidade dos lactotrofos hipofisários e amplificar a estimulação neuronal da secreção da prolactina. Algumas citoquinas (IL-6, IL-1) poderão influenciar directamente o aumento da libertação das hormonas hipofisárias, incluindo a prolactina, provavelmente através da via hipotalâmica[33].

Certas doenças humanas auto-imunes associam-se com valores elevados de prolactina (quando comparados com a população em geral) nomeadamente iridociclite[10], Doença de Addison[22], tiroidite auto-imune[6] e a hipofisite linfocítica[11].

Podendo mesmo esta hiperprolactinémia anteceder a instalação das doenças auto-imunes; estão descritos 7 casos (Doença de Graves, Dermatomiosite, Síndrome de Sjögreen e LES) em que a doença autoimune se instala num quadro de hiperprolactinémia prévia, o que reforça a relação entre a prolactina e as doenças autoimunes[37].

A prolactina tem sido igualmente associada a outras doenças autoimunes para além do LES, nomeadamentre a Artrite Reumatóide; nesta, o risco de desenvolver a doença é superior em mulheres que amamentaram na primeira gravidez, sugerindo-se que a prolactina possa ter um papel no início e manutenção do quadro articular, não se sabendo, porém, se através da prolactina de origem linfocitária ou hipofisária.

Igualmente, estudos realizados em pacientes com Síndrome de Sjögren, Artrite Reactiva e Esclerodermia revelaram que, respectivamente 46%, 36% e 59%, eram hiperprolactinémicos[40,37,8,15,23].

Num estudo em 23 doentes com hiperprolactinémia foram encontrados valores de anticorpo anti-cardiolipina de 22% (5 em 23 doentes)[35].

Os doentes com hiperprolactinémia apresentam uma predisposição para produzir anti-corpos anti-nuclear mesmo na ausência de actividade da doença.

Em mulheres jovens com anticorpos anti-DNA Ds determinou-se[1] a presença de 20% de mulheres com hiperprolactinémia, sendo a associação nas mulheres mais idosas (51-81anos) com os anticorpos SSA/Ro e SSB/La.

Prolactina e L.E.S.

Os modelos animais são essenciais para compreender a relação entre o lúpus eritmatoso sistémico e a prolactina.

Os ratos híbridos F1 da Nova Zelândia *[(New Zeland Blacks X New Zeland Whites) (NZB X NZB)],* desenvolvem uma doença Lúpus-*Like* tornando-se uma excelente escolha de modelo animal para o estudo do LES. Estes ratos, quando tornados hiperprolactinémicos (mediante a transplantação de extra-hipófises), desenvolveram um agravamento da doença com morte prematura por doença renal auto-imune[39]. Por outro lado, a terapêutica com bromocriptina (droga

que suprime a prolactina) foi benéfica, melhorando o prognóstico da doença lúpica[16].

No modelo NZB X NZW demonstrou-se ainda que os níveis cronicamenmte elevados de prolactina provocavam a supressão da hormona folículo estimulina (FSH) e da hormona luteínica (LH), mas não apresentam nenhuns efeitos relativamente à testosterona nos ratos machos. Concluiu-se, desta forma, que a hiperprolactinémia estava associada a aumento da autoimunidade em ambos os sexos, sendo que no sexo masculino este efeito não era conseguido através da supressão dos estrogénios protectores[39].

Também em doentes com LES se associou a hiperprolactinémia.Demonstrou-se valores elevados em 22% mulheres grávidas com agudizações da doença[14] e homens com LES apresentavam valores elevados desta hormona[19].

As vias que provocam a hiperprolactinémia nos doentes com LES não são ainda conhecidas. A prolactina é influenciada por condições fisiológicas, neuronais, hormonais e outras, pelo que não se pode identificar um só factor que seja responsável por este aumento sérico.

A hiperprolactinémia poderá ser igualmente explicada pelo distúrbio neuroendócrino potencialmente associado às doenças auto-imunes.

No caso dos doentes com LES, a prolactina parece ter uma tendência para ser secretada em excesso através de uma desregulação entre o eixo hipalâmico-hipofisário. Esta hormona apresenta-se, ainda, como uma das hormonas imunoestimuladoras contraagindo igualmente os efeitos imunoreguladores do cortisol[9].

Os timócitos circulantes dispõem de RNAm da prolactina, podendo assim secretar esta hormona, o que deveria ser detectado nas determinações sanguíneas. Contudo, a prolactina linfocitária aparenta funcionar como um estimulador autócrino ou parácrino, ou estimulador do crescimento linfocitário e, desta forma, será improvável que se encontrem quantidades significativas em circulação.

É também possível nos doentes com LES que a hipófise anterior seja estimulada por níveis elevados de citoquinas, libertando excessivamente prolactina.Sabe-se que um número significativo de mediadores solúveis podem estimular a libertação de prolactina em sistemas experimentais, nomeadamente TNF-α, IL-1, IL-2, Interferon (IFN) - γ e IL-6. A presença de receptores para a IL-1, IL-2 e IL-6 nas células hipofisárias anteriores parecem reforçar tal teoria.

Um número importante de trabalhos demonstram níveis elevados de imuno-moduladores circulantes no LES (TNF-α, IL-2, IFN - γ e IL-6) e a associação entre a IL-6 e a hipersecreção de prolactina nos doentes com LES, em particular nos que apresentavam envolvimento cerebral. Nestes doentes detectavam-se níveis elevados de IL-6 no liquido céfalo-raquidiano e correlacionavam-se com níveis aumentados de prolactina no mesmo líquido[13].

A actividade do LES parece exacerbar-se em estados de hiperprolactinémia (gravidez e puerpério). Estas observações podem indiciar um desarranjo neuroendócrino, demonstrando que a prolactina estimula a resposta imune.

A hiperprolactinémia está associada ao lúpus em diversos trabalhos e em ratos associou-se ao aumento da produção de anticorpos contra o DNA, resultando em hipergamaglobulinémia e produzindo doença renal e morte prematura.

Estudos clínicos demonstraram a presença de hiperprolactinémia em 28% de doentes com LES e uma possivel associação com doença renal. Por outro lado, um ensaio com bromocriptina (2,5 mg/dia) parece melhorar significativamente o índice funcional dos doentes tratados[12].

O primeiro relato conhecido sobre a relação entre a prolactina e o LES é de Lavalle e colaboradores em 1987[19] demonstrando que os níveis séricos de prolactina se encontravam significativamente elevados em 8 doentes do sexo masculino com LES; Demonstraram, igualmente, que os níveis de estrona circulantes estavam também aumentados e que, em contrapartida, a testosterona e a dihidrotestosterona se encontravam diminuidos. Estes valores não foram corrigidos após a admnistração de *LH releasing hormone* (LHRH) sugerindo tais resultados que estariamos perante um defeito intrínseco do eixo hipotâmico-hipofisário-gonadal. Outro estudo demonstrou a presença de níveis elevados de prolactina em 29 homens, quando comparados com controles, bem como níveis dentro da normalidade em 14 homens com Artrite Reumatóide (AR)[7].

A associação de hiperprolactinémia e lúpus tem vindo a ser estudada em diversos trabalhos, quer em homens, quer especialmente em mulheres; Jara et al[14] demonstraram que 10 em 45 doentes (incluindo 2 grávidas) apresentavam hiperprolactinémia e que 7 em 10 doentes hiperprolactinémicos apresentavam lúpus activo; con-

trariamente, apenas 5 em 35 pacientes com valores normais de prolactina apresentavam doença activa[39].

No LES, os estudos encontraram resultados variáveis, valores acima do normal em 16 a 30% dos doentes nos diversos trabalhos nesta área, sempre significativamente diferente dos resultados nos diversos grupos de contrôle utillizados.

No que se refere às manifestações clínicas associadas com a hiperprolactinémia, existe uma evidência de que os doentes com LES não apresentam as características clínicas que acompanham tal condição, nomeadamente amenorreia ou galactorreia, entre outras[20].

Relativamente à associação entre os valores da prolactina e a actividade da doença, poderemos afirmar que foram encontrados resultados contraditórios : se em alguns trabalhos os valores da prolactina estão directamente relacionados com a actividade da doença, noutros[14], ou não existe hiperprolactinémia, ou esta não se relaciona com a actividade da doença[4,16,29,31].

Quando Mok (1998) avaliou apenas os homens, encontraram igualmente uma falta de relação entre a actividade da doença e os valores de prolactina.

Aparentemente a hiperprolactinémia não parece associar-se a nenhuma manifestação clínica específica, nem a correlacionar-se de forma inequívoca com a actividade da doença, quer clínicamente quer serológicamente, e desta mesma forma não permite monitorizar a actividade da doença ou antecipar as crises associadas a esta[27]. Tal achado pode ser explicado pelos múltiplos factores que intervêm nesta doença e que dificilmente poderá ser reflectido por um único parâmetro bioquímico.

Mas a ambiguidade dos resultados que relacionam a prolactina com a actividade no lúpus ganhou novo alento quando J M Miranda et al[25] conseguiram correlacionar a associação entre a actividade renal no lúpus e a hiperprolactinémia, excluindo como causa desta a insuficiência renal; mais indiciaram, tal como Neihart[30], que a hiperprolactinémia se associava com o aumento da presença de anticorpos Ds-DNA. A presença de valores elevados de prolactina sérica e urinária nos doentes com LES e envolvimento renal foi frequente e variável com a terapêutica.

Neihart, por sua vez, encontrou inclusivamente uma relação entre hiperprolactinémia, marcadores de actividade da doença, a presença de anticorpos Ds-DNA e, em alguns, a presença de anticorpos anti-cardiolipina.

Um trabalho de El Graft[5] sugeriu que a actividade do LES juvenil se relacionava com a prolactina, servindo esta como marcador da actividade da doença igualmente ao nível do sistema nervoso central.

Outro estudo recente de Rovensky[32] embora negando a associação entre a hiperprolactinémia, o índice de actividade ECLAM e a presença de anticorpo anti-ds DNA, apresenta uma relação directa entre os níveis séricos de prolactina e o uso de corticosteróides, o que só por si poderá indiciar quadros clínicos de maior agressividade ou uma diminuição da resposta à terapêutica. Da mesma forma, perante estes resultados se realça a afirmação de Bernton que propôs que a prolactina poderia antagonizar os efeitos dos corticosteróides a nível fisiológico[32]. Até hoje não foi encontrado nenhum efeito estimulante da secreção dos corticosteróides na secreção da prolactina.

A causa da existência de valores elevados de prolactina nos doentes com LES não tem até hoje uma resposta cabal. Alguns destes pacientes apresentam adenomas hipersecretores na hipófise, outros apresentam causas secundárias para este aumento da prolactina circulante (hipotiroidismo, drogas ou insuficiência renal).

Como sabemos os linfócitos humanos circulantes têm a capacidade de produzir prolactina e acredita-se que esta actua localmente estimulando a proliferação dos linfócitos de uma forma autócrina ou parácrina. No LES as células circulantes produzem activamente a prolactina, sendo possível que parte desta hormona em circulação seja de origem linfocitária[40].

Temos, igualmente, de ter em consideração a presença de anticorpos contra a prolactina como possível causa de hiperprolactinémia, tal como foi demonstrado por Leaños Miranda[20] que num total de 259 pacientes com lúpus encontraram 16,2% (41 pacientes) hiperprolactinémicos; e destes, 14 mulheres apresentavam anticorpos anti-prolactina, o que parece indiciar um papel activo destes anticorpos na presença de valores elevados de prolactina. Provaram, igualmente neste grupo de doentes, que a presença de anticorpo anti-prolactina se associava a um aumento do C3 e do número de linfócitos, relacionando-se ainda com uma diminuição do *score* do SLEDAI e dos níveis de anticorpo anti-DNA.

Estes anticorpos anti-prolactina podem-se também encontrar em doentes hiperprolactinémicos, mas sem doença autoimune. Por outro lado, no mesmo trabalho, Leaños e colaboradores[20] conseguiram demonstrar que a existência de hiperprolactinémia idiopática, acompanhada por anticorpos anti-prolactina, implicava nos doentes com LES uma menor actividade da doença se comparados com pacientes com as mesmas características, mas sem os anticorpos.Tal achado parecem confirmar os resultados de Hattori et al[16] que conseguiu igualmente relacionar a presença de anticorpos anti-prolactina em doentes com hiperprolactinémia idiopática, relacionando positivamente os valores do anticorpo com os valores da prolactina.

Existem duas possibilidades para explicar a razão pela qual os anticorpos anti-prolactina elevam os níveis séricos de prolactina; em primeiro lugar, a prolactina livre é mais rapidamente filtrada pelo glomérulo, o que não acontece com o complexo prolactina anticorpo; em segundo lugar, existe um sistema auto-regulatório entre a hipófise anterior, hipotálamo e o soro, sendo que este mecanismo de *feed-back* poderá estar alterado através dum bloqueio efectuado pelo anticorpo resultando numa percepção errada do nível sérico de prolactina.

A cloroquina é um fármaco utilizado na terapêutica dos doentes com lúpus; demonstrou-se *in vitro* que diminui a secreção de prolactina pelas células hipofisárias cultivadas, parecendo contudo que tal relação não foi encontrada como explicação da variação dos valores da prolactina[31]; não é claro ainda se a utilização de hidroxicloroquina terá o mesmo efeito.

A ciclosporina A compete directamente com a prolactina na ligação ao seu receptor nas células B e T, pelo que é de supôr que os níveis séricos de prolactina dos doentes medicados com ciclosporina A possam variar[29].

Outra questão que tem vindo a ser cada vez mais referida na literatura é a presença de dois tipos de prolactina, uma com um peso molecular de aproximadamente 23kDA (*«little»* prolactina), e outra encontrada em menor quantidade, com outro peso molecular (50KDA – *«big»* prolactina e cerca de 100kDA – *«big big»* prolactina). Estas diferenças de peso molecular têm um interesse especial, pois tem sido sugerido que a chamada macrohiperprolactinémia (com a presença de *«big big»* prolactina) se associa a pacientes assintomáticos. Tal resultado também se observa, como referimos, em alguns pacientes hiperprolactinémios com anticorpos anti-prolactina que não apresentam doença autoimune. Esta semelhança pode ser explicada pelo facto de a macroprolactinémia partilhar algumas característica com o complexo prolactina-anticorpo, o que vem reforçar a noção que a prolactina quando ligada ao seu anticorpo apresenta uma acção biológica atenuada.

Prolactina, L.E.S. e Terapêutica

A bromocriptina é um derivado ergotamínico que apresenta uma potente actividade agonista do receptor dopaminérgico. Inibe selectivamente a secreção pela hipófise anterior da prolactina. Com a excepção da supressão da hormona de crescimento na acromegália, a bromocriptina parece ter pouco ou nenhum efeito nas outras hormonas hipofisárias.

Em modelos animais, a bromocriptina foi experimentada com sucesso no tratamento de encefalite alergica e na artrite induzida.

Igualmente nas doenças oculares autoimunes se obteve sucesso com a terapêutica com bromocriptina. Na uveíte autoimune, 8 em 14 doentes melhoraram após receber baixa dose de ciclosporina e bromocriptina, de que resultou a baixa dos níveis séricos de prolactina (< a 2ng/ml). Isoladamente a bromocriptina foi utilizada com bons resultados no tratamento de pequenas séries de pacientes com iridocíclite ou írite.

Da mesma forma, num grupo de 7 pacientes com lúpus constitucional, cutâneo, circulatório ou com envolvimento articular, um tratamento com doses de 5 a 7,5 mg de bromocriptina durante 6 meses pareceu eficaz na redução da sintomatologia e a sua interrupção implicou uma agudização dos sintomas[24].

Num estudo duplamente cego com dose fixa de bromocriptina (2,5 mg/dia) obteve-se uma redução no número esperado de agudizações do LES[2]. Noutro estudo comparativo entre a hidroxicloroquina (6 mg/kg) e a bromocriptina (dose necessária para se obter níveis de prolactina inferiores a 1 ng/ml) demonstrou-se valores semelhantes da melhoria do SLAM, quer para a bromocriptina (SLAM de 14+/- 1,1 para 7,5 +/- 0,8; p<0.05), quer para a hidroxicloroquina (SLAM de 13,4+/- 1,3 para 9+/- 1,4 p<0.001), sendo que

todas as outra variáveis foram similares[38].

A utilização da bromocriptina e de outros agonistas dos receptores dopaminérgicos na terapêutica da Artrite Reumatoide têm até este momento obtido resultados pouco satisfatórios; tais resultados poderão indiciar que a prolactina da Artrite Reumatóide não se relaciona com a actividade da doença e, mais ainda, que o potencial inflamatório articular da prolactina na Artrite Reumatoide se relacionara com a prolactina linfocitária, não dependendo da regulação hipofisária.[37]

Conclusão

A prolactina tem nestes últimos anos vindo a ganhar um lugar de destaque nos estudos que se debruçam sobre a autoimunidade.

Para além de uma acção hormonal definida apresenta numerosas funções na imunidade celular, influenciando um grande número de acções e de células.

A questão fulcral no Lúpus Eritmatoso Sistémico é a de se saber até que ponto a prolactina desempenha um papel activo na doença, quer em termos de patogenia, quer em termos de actividade.

Se as experiências realizadas em modelos animais ou celulares parecem indiciar claramente uma intervenção na patogenia e na actividade da doença, já os modelos humanos não conseguem de forma categórica corroborar estes resultados.

Não podemos ignorar a existência de diversos trabalhos que demonstram uma relação entre os níveis séricos da prolactina e a actividade da doença; contudo, trabalhos posteriores vieram em certos casos, negar tal hipotése.

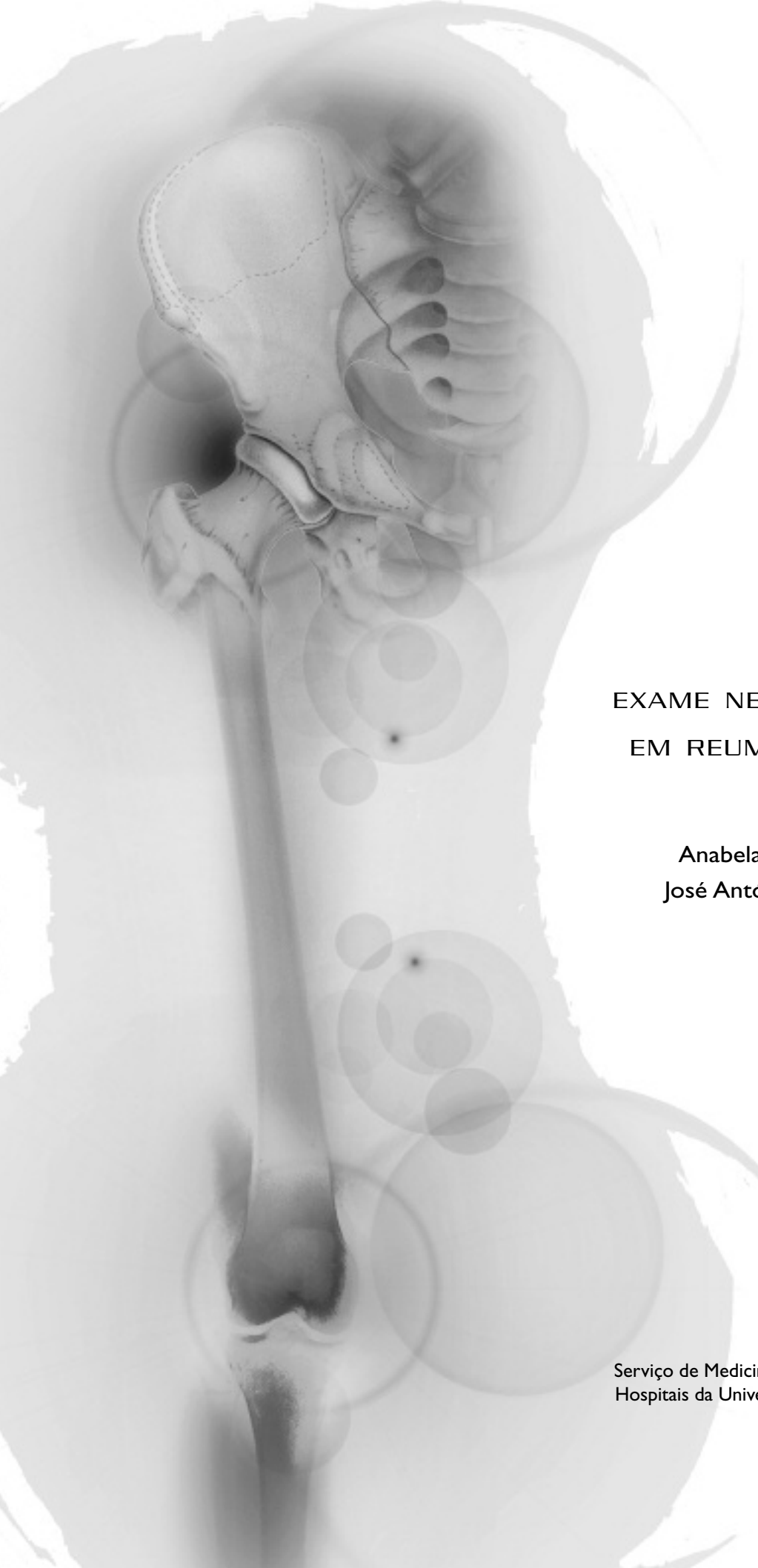
A presença de níveis elevados de prolactina no doente com LES pode claramente ser explicada por um grande número de possíveis alterações que ocorrem nesta doença. Contudo, a presença de valores aumentados da prolactina noutras doenças autoimunes parece reforçar a ideia da existência de um desarranjo neuroendócrino com implicações directas ao nível do sistema imunitário.

De toda esta controvérsia deveremos sobretudo reter a noção que o papel da prolactina no LES é de grande importância, se bem que até hoje os diversos estudos apresentados não tenham conseguido demonstrar de uma forma clara qual ou quais os mecanismos envolvidos e as verdadeiras implicações de tais obsrvações na evolução e prognóstico da doença.

Referências bibliográficas

1. Allen S.H., Sharp G.C., Wang G., Conley C., Takeda Y., Conroy S.E., Walker S.E. Prolactin levels and antinuclear antibody profile in women tested for connective tissue disease. Lupus 1996; 5: 30-37
2. Alvarez-Nemeguei J, Cobarrubias-Cobbs A, Escaldante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda J M, Lara L J. Bromocrpitine in systemic lupus eruthematousus: a doble blind randomized, placebo controlled Study.Lupus 1998; 7 :414-419
3. Batrinos ML, Panitsa-Faflia C, Tsiganou E, Liapi C. Incidence and characteristics of microprolactinomas (3-5mm) in 4199 women assayed for prolactin. Horm Metab Res 1992; 24: 384-391
4. Buskila D, Lorber M, Neuman L, Flusser D, and Shoenfeld Y. No corelationbetween prolactin levels and activity in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatology 1996; 23:629-632
5. El Graf et al. Prolactin hormone in juvenile systemic lupus erythematosus. A possible relationship to disease activity and CNS manifestations. J Rheumatology 1996 ; 23: 374-377
6. Ferrari C, et al. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemia disorders. Acta Endocrinol 1983; 104: 35--41
7. Folomeev MS,Prokaeva T, Nassonova V Nassonov E, Masenko V, Ovtraht N . Prolactin levels in men with SLE and RA . J Rheumatology 1990 ; 17: 1569-1570 (letter)
8. Fox R, Moore P M, Isenberg D A. Neuroendocrine changes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's Syndrome Ballière's Clinical Rheumatolgy May 1996; 10-2: 333-348
9. Gutierrez M.A., Garcia M.E.,. Rodriguez J.A, Rivero S and Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. Lupus 1998;7: 404-408
10. Hedner LP, Bynke G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. Am J Ophtalmol 1985; 100: 618-619
11. Honegger J et al. lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. Neurosurgery. 1997; 40: 713-723
12. Hughes G.R.V. and. Khamashta M.A. Prolactin, the immune response and lupus. Rheumatology 1999; 296-297
13. Jara et al. Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus. Clin Rheumatol 1998
14. Jara LJ, Gomes-Sanchez C, Silveria LH, Martinez-Osuna P, Vassey FB, Espinosa LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus association with disease. AM J Med Sci 1992; 303: 222-226
15. Jara LJ, LavalleC, Espinosa. Does prolactin plays a role

in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus? J Rheumatology 1992(b); 19: 1333-1336
16. Jimena P., Aguirre M.A., López-Curbelo A., Andres M., Garcia-Courtay C. and Quadrado M.J. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. Lupus 1998;7 : 383-386
17. Jorgensen C Sany, J. Prospects and advances in hormonal immunomodulatory therapy Ballière's Clinical Rheumatolgy May 1996; 10-2: 379-392
18. Korbonitis M, and. Grossman A B. Drug induced hyperprolactinemia. Prescriber's journal 2000 ; 40 (2): 157-164
19. LavalleC, Loyo E, Paniagua R et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus . J Rheumatology 1987 ; 14: 268-272
20. Leanos A, Pascoe D., Fraga A., Blanco-Favela F.. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. Lupus 1998;7: 398-403
21. Leanos-Miranda, Pascoe-Lira D., Blanco-Favela F.. Prolactin and systemic lupus erythematosus. B. J. Rheumatology 1998; 37: 1029-1035
22. Lever Eg, Mckerron CG. Auto-immune Adison's disease associated with hyperprolactinaemia Clin Endocrinol 1984; 21: 451-457
23. Masi A T, Silva J A P , Cutolo M. Perturbationof hypotalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and adrenal androgen (AA) functions in rheumatoid arthritis. Ballière's Clinical Rheumatolgy May 1996; 10-2: 295-332
24. McMurray RW, Allen S H, Weindnsaul D , Walker S E. An open label therapeutic trial of bromocriptine in systemic lupus erythematosus (abst). 1994 Lupus Supp 4:66
25. Miranda J.M.,. Prieto R.E, Paniagua R., Garcia G., Amato D., Barile L. and Jara L.J. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. Lupus 1998;7 :387-391
26. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactino in the general population: Mass screening by paired assays of serum prolactin. Clin Endocrnol 1986; 25: 549-54
27. Mok C . C., Lau C.S., and Tam S.C.F.. Prolactin profile in a cohort of Chinese systemic lupus erythematosus patients. B. J. Rheumatology 1997; 36: 986-989
28. Mok C C and Lau C S. Profile of sex hormones in males patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000; 9 : 252-257
29. Mok C C, Lau C S, Lee K W, and Woon R Wong S. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. J Rheumatology 1998 ; 25: 2357-2363
30. Neidhart M. Elevated serum prolactina or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune process in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases.J. Rheumatology 1996; 23:476-481
31. Ostendorf, Fisher R., Santen R., Schmitz-Linneweber B., Specker Ch., and Schneider. M. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus?. Scand. J. Rheumatol 1996; 25: 97-102.
32. Rovensky J, Jurankova E., Rauová L Blazickova, S, Lukac, Z. Veselkova J.,.Jezova D and Vigas M.. Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatology 1997 ; 24: 2330-2334
33. Rovensky J., Blazickova S, Rauová L,. Koska D, Lukac J.,. Vigas M. The Hypothalamic-pituitary response in SLE. Regulation of prolactin, growth hormone and cortisol release. Lupus 1998;7 : 409-418
34. Shalmers I, Nagy e, Warrington R. Immune effects of neuropeptides. Ballière's Clinical Rheumatolgy May 1996; 10-2: 227-258
35. Toubi E, Gabriel D and Golan T D.. High association between hyperprolactinemia and anticardiolipin antibodies. J Rheumatology 1997 ; 24: 1451 (letter)
36. Viselli SM et al . Prolactin induced mytogenesis of Linphocytes from ovararectomized rats. Endocrinology; 1991. 129:983-990
37. Walker S E , Jacobson J : Roles of prolactin and goadotrofin-realesing hormone in rheumatic diseases. Rheum Clin of Nort Am ; November 2000 v-26 n-4: 713-736
38. Walker S E, Reddy G H, Miller D, Yangco, Abdou N I, Houston K A, Warner A E, Bronson WD: Treatment of active systemic lupus eruthematousus (SLE) With Prolactin (PRL) lowering drug, Bromocrpitine:Comparison with hydroxicloroquine (HC) in a randomized blinded one year study.arthrtritis Rhem 1999;42: S282 (abst 1267)
39. Walker S E., Allen S H., Hoffman R W. and McMurray R. Prolactin: a Stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 1995; 4 : 3-9
40. Walker S E., Jara L J.. Prolactin, a pituitary hormone that modifies immune responses. Lupus 1998; 7: 371-375
41. Wilder R l. Hormones and autoimmunity: animal models of arthritis. Ballière's Clinical Rheumatolgy May 1996; 10-2: 259-272



EXAME NEUROLÓGICO EM REUMATOLOGIA

Anabela Barcelos
José António P. Silva

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

EXAME NEUROLÓGICO EM REUMATOLOGIA

Anabela Barcelos*
José António P. Silva**

Introdução

A Neurologia e a Reumatologia apresentam amplas áreas de sobreposição clínica. Muitas doenças neurológicas apresentam quadros clínicos dominados por manifestações músculo-esqueléticas que exigem diagnóstico diferencial com doenças reumáticas. Siringomielia, distrofias musculares, doenças do neurónio motor e polineuropatias são apenas alguns de numerosos exemplos que se poderiam invocar. Por outro lado, são variadas as condições primariamente reumáticas que se podem acompanhar de manifestações neurológicas que importa incluir na apreciação global do paciente e na sua orientação terapêutica. Radiculopatias, neuropatias de compressão e miopatias inflamatórias são exemplos comuns, a que importa adicionar associações mais indirectas, como as manifestações neuro-musculares de doenças do tecido conjuntivo, vasculites e síndroma anti-fosfolípidica, entre outros. A terapêutica reumatológica pode implicar, em muitos casos, efeitos secundários de natureza neurológica que é imperioso conhecer e despistar. Finalmente, certas condições primariamente alheias a ambas as especialidades podem determinar alterações em ambas as áreas, como, por exemplo, a diabetes, o hipoparatireoidismo ou a carência de vitamina B12.

Por tudo isto, é fundamental que o exame reumatológico, mesmo simplificado, integre o exame neurológico, ao menos sumário, incluindo a avaliação da força muscular, sensibilidade e reflexos nos membros afectados, sob risco de deixarmos escapar alterações de extrema importância para o diagnóstico e orientação terapêutica do paciente.

Procuramos, neste trabalho, apresentar uma revisão prática e estruturada desta interface, deliberadamente organizada na perspectiva da reumatologia.

* Médica do Internato Complementar de Reumatologia
** Assistente Hospitalar de Reumatologia. Professor Auxiliar de Reumatologia

Manifestações do sistema nervoso central

Dada a enorme prevalência, tanto das doenças reumáticas, como das afecções do S.N.C. na população em geral, especialmente em idosos, é provável que a apresentação de sintomas deste foro, em doentes reumáticos, corresponda, na maioria dos casos, a coexistência de afecções independentes em ambos os foros.

Um razoável nível de conhecimentos sobre a patologia primária do S.N.C. (tais como demências, neuroses, A.V.C., encefalopatia hipertensiva, metabólica e infecciosa, etc.) são, naturalmente, essenciais ao diagnóstico diferencial e fazem parte da formação do Reumatologista.

Dedicar-nos-emos, contudo, essencialmente ao envolvimento do S.N.C. no âmbito de doenças reumáticas e do seu tratamento.

As principais manifestações que devem levantar a suspeita de atingimento do S.N.C. incluem cefaleias, vertigens, lipotímias, depressão, disartria, alterações visuais, alterações do comportamento, parestesias, incontinência de esfíncteres, etc.

A apresentação de tais manifestações num doente reumático deverá levar à consideração de duas hipóteses:
A. Efeitos secundários de fármacos usados no tratamento da doença reumática; (Quadro 1)
B. Envolvimento do S.N.C. por doença reumática.

A. Efeitos secundários de fármacos usados no tratamento da doença reumática.

O Quadro 1 apresenta uma listagem dos principais efeitos secundários de fármacos usados em reumatologia a nível do S.N.C.. A natureza das lesões associadas, seus mecanismos e manifes-

Quadro I. Efeitos secundários de fármacos usados em reumatologia a nível do S.N.C.

Fármaco	Efeitos Secundários
AINE (indometacina, diclofenac, ibuprofeno)	• Cefaleias, vertigens, lipotímias, confusão, depressão, psicose (indometacina) • Ototoxicidade (indometacina, naproxeno e salicilatos) • Neuropatia óptica (indometacina, ibuprofeno) • Cegueira cortical (salicilatos) • Meningite asséptica (ibuprofeno) • Alterações do paladar (salicilatos)
Corticósteróides	• Alterações da personalidade • Psicose, miopatias • Hipertensão intracraniana benigna
Cloroquina	• Distúrbios extrapiramidais • Retinopatia • Psicose, confusão, delírio • Ototoxicidade
Metotrexato	• Encefalopatia, alucinações
D-Penicilamina	• Neuropatia óptica
Azatioprina	• Alterações do paladar
Alopurinol	• Lipotímias • Alterações do paladar
Ciclosporina	• Alucinações

tações clínicas são extremamente variadas e poderão passar frequentemente despercebidas numa apreciação mais superificial.

Alguns dos riscos estão bem presentes na formação corrente do Reumatologista e fazem parte de protocolos estandartizados de vigilância, como a retinopatia dos antipalúdicos e as alterações comportamentais associadas aos corticosteróides.

Outras, contudo, provavelmente mais frequentes, mas igualmente mais subtis, serão objecto de apreciação menos fina, apesar de poderem contribuir de forma muito significativa para o quadro clínico global e para o sofrimento do paciente.

B. Envolvimento do S.N.C. por doença reumática (Quadro 2).

Pode dizer-se que, em termos gerais, o envolvimento do SNC é raro nas doenças reumáticas, sendo, na maioria das vezes, discreto e auto-limitado. Algumas doenças reumáticas, contudo, são acompanhadas de frequente envolvimento do S.N.C., o qual pode ter consequências devastadoras e exigir medidas terapêuticas urgentes e, não raro, heróicas.

Destacam-se, a este propósito, as doenças do tecido conjuntivo e a síndrome anti-fosfolipídica, circunstâncias em que a avaliação neurológica deve fazer parte sistemática e obrigatória da apreciação clínica regular do doente.

O diagnóstico diferencial destas manifestações coloca ao reumatologista alguns dos desafios mais complexos de toda a sua experiência clínica. O diagnóstico diferencial tem, quase sempre, que incluir uma enorme variedade de causas e mecanismos possíveis, incluindo patologia neurológica e psiquiátrica primária, efeitos secundários medicamentosos, distúrbios metabólicos, infecções, etc. Mesmo com uma abordagem estruturada e sistemática, enfrentamos inúmeras dificuldades resultantes do escasso esclarecimento biológico, bem como da fragilidade de consenso quanto aos critérios de diagnóstico, sinais específicos, testes de laboratório e técnicas imagiológicas.

O envolvimento mais comum e melhor estudado ocorre no LES e na síndroma antifosfolípidica. A sua natureza complexa e multivariada bem como a dificuldade do diagnóstico diferencial ultrapassam o âmbito e objectivos deste trabalho.

Quadro 2. Doenças Reumáticas com envolvimento do SNC

LES	• Depressão, lipotímias, cefaleias • Alterações subtis da memória e da aprendizagem • Convulsões, psicose • Mielite transversa • A.V.C.
Síndroma antifosfolipidica	• Tromboses cerebrais • Demência progressiva, isolada ou em associação com AVC de repetição • Acidentes isquémicos transitórios • Coreia • Amnésia global • Mielite transversa
Artrite reumatóide **Artrite crónica juvenil** **Artrite psoriática**	• Mielopatia cervical • Insuficiência vertebrobasilar
Espondilite anquilosante	• Síndrome de cauda equina
Doença de Behçet	• Irritação meníngea • Sintomas de hipertensão intracraniana • Uveíte posterior • Vasculite retiniana
Arterite de células gigantes	• Insuficiência vertebrobasilar
Arterite de Takayasu	• Insuficiência vertebrobasilar ou carotídea • Retinopatia anastomótica
Angeítes primárias do SNC	• Cefaleias • Diminuição cognitiva • Lesões medulares • Hemorragia cerebral
Síndrome de Cogan	• Disfunção audio-vestibular (Pseudo-Ménière)
Sarcoidose	• Lesões dos pares cranianos • Meningite asséptica • Hidrocefalia
Doença de Paget	• Síndrome de cauda equina • Síndromes medulares e radiculares
Doença de Lyme	• Meningite asséptica • Meningoencefalite • Lesões dos pares cranianos
Artrose da coluna cervical	• Mielopatia espondilótica • Isquémia vertebro-basilar transitória • Síndrome simpático cervical posterior

O leitor é, contudo, referenciado para algumas revisões recentes destes assuntos[7-16].

O compromisso neurológico por luxação atloido-axoideia pode passar facilmente despercebido, particularmente em doentes com artrite reumatóide evoluída ou de idade mais avançada. De acordo com estudos recentes[17] realizados pelo nosso grupo, a luxação, apreciada radiologicamente, está presente em cerca de 62,6% dos doentes com artrite reumatóide. Contudo, só em 46,7% esta alteração radiológica estava associada a sintomatologia sugestiva. Destacam-se, a este propósito, a presença de cervicalgia recente (menos de 18 meses) ou nevralgia occipital, bem como parestesias (podem ser em meia-luva) ou adormecimento dos membros ou tronco. Alguns doentes referem ainda «choques eléctricos» com os movimentos cervicais, tais como levantar a cabeça da almofada. Podem ainda ocorrer sintomas e sinais de deficite motor.

Sintomas de insuficiência vertebrobasilar, devida a compressão ou compromisso inflamatório da artéria vertebral, podem surgir numa variedade de condições reumatológicas, como indicado no Quadro 1. As principais manifestações incluem disartria, diplo-

plia, vertigens, acufenos, confusão transitória, ataxia, paraparésia e lipotímia, que nem sempre se encontram dependentes de posições extremas da coluna cervical.

As manifestações de mielopatia compressiva (artrite reumatóide, osteoartrose, Paget...) dependem do nível e gravidade da compressão.

Dificuldade em subir escadas, sensação de peso e rigidez dos membros inferiores e ou superiores, sugerindo parésia espática, são manifestações comuns. Estas manifestações são, habitualmente, acompanhadas de parestesias. Raramente, podem também ocorrer distúrbios dos esfíncteres. A associação desta última manifestação a perturbação de sensibilidade em sela, sugere o diagnóstico de síndrome da cauda equina que deve considerar-se uma urgência cirúrgica.

O exame neurológico pode revelar alterações, como parésia de extensão variável, acompanhada de hiperreflexia ou mesmo sinal de Babinski. Contudo, a sua presença não é constante, pelo que não deve constituir elemento indispensável à suspeição diagnóstica.

Por outro lado, a flexão da coluna cervical (mais raramente a extensão) desencadeia uma sensação de choque eléctrico ao longo da coluna, por vezes estendendo-se aos membros (Sinal de Lhermite) devendo-nos fazer pensar em mielopatia cervical.

Manifestações do sistema nervoso periférico e músculos

O atingimento do sistema nervoso periférico não é raro no contexto de doença reumatismal. Pode resultar de um envolvimento directo pela doença ou ser manifestação de toxicidade de fármacos empregues no seu tratamento.

As alterações de sensibilidade constituem a manifestação mais frequente do envolvimento do sistema nervoso periférico em doentes com artropatia. Deve, por isso, ser sistematicamente pesquisada sempre que a natureza da doença ou do seu tratamento sugerirem esta possibilidade.

O exame neurológico é, naturalmente, a chave do diagnóstico. Contudo, este exame pode tornar-se difícil num membro já limitado e deformado por artrite, pelo que o reconhecimento destas complicações exige um elevado índice de suspeita e o auxílio de exames complementares adequados.

A. Efeitos secundários de fármacos

Os fármacos anti-reumatismais que mais frequentemente se associam a toxicidade do S.N.P. estão listados no Quadro 3. Dada a natureza das manifestações associadas, poderão apresentar-se ao Reumatologista manifestações deste tipo devidas a medicamentos com indicação não reumatológica.

A descrição destes quadros será encontrada nos parágrafos seguintes.

B. Envolvimento do S.N.P. por doença reumática

Este envolvimento pode ser dividido, para melhor entendimento, em **Radiculopatias** e **Neuropatias Periféricas.**

B.1. Radiculopatias:

As radiculopatias cervicais mais comuns são devidas a lesão das raízes C5 a C8. O quadro clíni-

Quadro 3. Efeito secundário de fármacos usados em Reumatologia a nível do S.N.P.

Fármaco	Efeitos Secundários
Corticosteróides	• Miopatia
Cloroquina	• Neuropatia sensitivo-motora periférica (>0.5g dia)
Sais de ouro	• Neuropatia periférica • Cãimbras
Talidomida	• Neuropatia sensitivo-motora periférica • Fasciculações
Antibióticos fluoretados	• Tendinites
Hipolipemiantes	• Miopatia
Cimetidina	• Neuropatia periférica predominantemente motora • Cãimbras
Colchicina	• Miopatia • Neuropatia sensitivo-motora periférica

co caracteriza-se por dor cervical de início súbito ou progressivo que se irradia ao longo do membro superior (cervicobraquialgia). Tipicamente, a dor é exacerbada com os movimentos extremos do pescoço. Contudo, com frequência, cede mal ao repouso, podendo apresentar exarcebação nocturna com alterações do sono.

Pode acompanhar-se de parestesias no dermátomo afectado (Vd Quadro 5) o que, frequentemente, constitui a única queixa do doente.

Na maior parte dos casos, a cervicobraquialgia surge na evolução de cervicartrose (cervicobraquialgia comum). Mais raramente, trata-se de uma cervicobraquialgia secundária, tradutora de patologia raquidiana inflamatória, tumoral ou infecciosa, ou ainda de compressão intra ou extra raquidiana das raízes cervicais (Quadro 4).

O diagnóstico diferencial entre os dois tipos de cervicobraquialgias (comum e secundária), bem como a definição da raiz afectada é essencial à orientação terapêutica. Para tal é fundamental recolher uma história clínica detalhada e proceder a exame reumatológico e neurológico minucioso da coluna cervical e regiões vizinhas (crâneo, dorso e membros superiores) (Quadro 5).

A cervicobraquialgia secundária é sugerida pela presença de dor permanente, de intensidade crescente, com exarcebação nocturna, com rigidez global, acompanhando-se de alterações do estado geral como febre, emagrecimento, etc.

Não devemos, contudo, esquecer o diagnóstico diferencial com radiculite zosteriana, radiculite da doença de Lyme ou Síndroma de Parsonage e Turner.

Na prática reumatológica as radiculopatias mais comuns no membro inferior traduzem-se

Quadro 4. Etiologia da Cervicobraquialgia secundária

Patologia raquidiana	Patologia intra-raquidiana	Patologia extra-raquidiana
Tumor benigno (Ex: osteoma osteóide, condroma, quisto)	Tumor intramedular (astrocitoma, epêndimoma)	Envolvimento do plexo braquial por compressão metastática latero-vertebral ou esclerose pós-radioterapia no cancro da mama
Tumor maligno (Ex: metástase, mieloma, linfoma)	Neurinoma duma raiz cervical (raro)	Tumor do vértice do pulmão ou metástase local (território de C8-D1)
Espondilodiscite infecciosa (raro)	Seringomielia (raro)	
Traumatismo		

Quadro 5. Cervicobraquialgias por lesão das raizes C5 a C8

Raiz	Sensibilidade	Fraqueza Muscular	Reflexos
C5	Face externa da espádua e do braço (por x omoplata)	Abdução do ombro e flexão do cotovelo	Diminuição do bicipital (e radial)
C6	Face antero-externa da espádua, braço, antebraço e 1° dedo	Extensão e pronação do punho	Diminuição do radial (e bicipital)
C7	Face posterior da espádua, braço, antebraço, face dorsal do punho, 2° e 3° dedos da mão	Extensão do cotovelo e dos dedos	Diminuição do tricipital
C8	Face interna do braço, antebraço, 4° e 5° dedos da mão	Flexão dos dedos e punho	Diminuição do tricipital

por lombociatalgia. A ciatalgia caracteriza-se por dor que desce unilateralmente da região glútea, ao longo da face posterior ou postero-externa da coxa, perna e pé, e deve-se a lesão das raízes L5 ou S1. Contudo, excepcionalmente, pode ser bilateral, embora com predomínio num dos lados.

Também aqui importa distinguir entre as de causa mecânica e as de origem tumoral ou inflamatória (Quadro 6). Embora alguns elementos clínicos possam ajudar nesta distinção, não têm, por si só, valor absoluto e só a avaliação de conjunto favorece uma ou outra etiologia (Quadro 7).

O quadro clínico é dominado por queixas de dor lombar com irradiação para a porção supero-externa da nádega e membro inferior, segundo topografia dependente da raiz lesada. Tipicamente, o início é súbito ou progressivo, sendo exarcebada pela marcha e pela manobra de Valsava.

As articulações inter-apofisárias posteriores e sua deterioração são causa frequente de lombociatalgia de causa mecânica (L5 ou mais frequentemente S1) por estenose dos buracos de conjugação ou por quisto sinovial, caracterizando-se por dor difusa ao longo da linha média da coluna lombar, após um período de grande actividade, em indivíduos com hiperlordose lombar.

Outra causa muito frequente é a síndrome do canal lombar estreito, traduzindo-se por lombalgia com irradiação aos membros inferiores, na forma de dor ou hipostesia/parestesias, atingindo territórios cutâneo-musculares abaixo do joelho. A claudicação neurogénica é a manifestação mais típica na apresentação deste síndrome. A dor, que afecta os membros inferiores, surge após certo perímetro de marcha, obrigando o doente a repousar. Tipicamente, a dor é mais intensa a descer uma ladeira do que a subi-la, devido à flexão extensão lombar de com-

Quadro 6. Etiologia das lombociatalgias

Lombociatalgia de causa mecânica	Lombociatalgia secundária
Conflito disco-radicular	Metástases ósseas e mieloma
Canal lombar estreito	Tumor intraraquidiano
Artrose das interapofisárias	Espondilodiscite infecciosa
Espondilolistese por espondilólise	Meningoradiculite
Anomalias do saco dural	Sacroiliíte
Fractura vertebral osteoporótica	
Fibrose epidural	

Quadro 7. Diagnóstico diferencial clínico da causa provável da lombociatalgia

Elementos a favor da origem mecânica	Elementos a favor da origem tumoral ou inflamatória
Antecedentes de crises de lombalgia	Inexistência de antecedentes de lombalgia
Início brutal aquando da realização de um esforço	Início progressivo, insidioso, sem factor desencadeante
Dor relacionada com os movimentos e esforço	Dor contínua e aumentando de intensidade
Dor unilateral e monoradicular	Dor pluriradicular
Rigidez lombar antálgica	Rigidez vertebral importante
Sinal da campainha positivo	Sinal de Lasègue < 45°
Aumento da dor com a manobra de Valsava	Dor intensa desencadeada pela tentativa de mobilização Alterações neurológicas e do estado geral Antecedentes de neoplasia

pensação. Ao contrário do que sucede na claudicação vascular, o doente tolera mobilização prolongada dos membros inferiores, se executados em decúbito dorsal.

O diagnóstico é baseado na história clínica e exame minucioso.

No caso de lesão da raiz de L5, o doente descreve dor com o seguinte trajecto: face posterior da coxa – face externa ou antero-externa da perna – maléolo externo até ao 1º dedo do pé; no caso de envolvimento de S1: face posterior do membro inferior até ao calcanhar – bordo externo da planta do pé até ao 5ºdedo (Quadro 8).

Frequentemente, a dor radicular não apresenta o trajecto completo, parando na massa dos gémeos ou na região poplítea, sendo designada de ciática truncada.

Pode existir uma região dolorosa à pressão (mediana ou paramediana), ao nível dos discos L4-L5 e L5-S1, cuja compressão reproduz a dor ciática (Sinal da campainha).

O exame neurológico é sugestivo, com positividade do sinal de Lasègue, incapacidade para a marcha em ponta dos pés (no caso de lesão de S1) e sobre os calcanhares (no caso de lesão de L5). Contudo, só raramente o exame neurológico é positivo, traduzindo lesão nervosa crónica.

A história clínica e o exame minucioso são muito importantes para proceder ao diagnóstico diferencial com uma variedade de condições:

- **cólica renal**- cujo ponto de partida é lombar e, por vezes, não se faz acompanhar de queixas urinárias;
- **dor sacro-ilíaca**- caracterizada por dor localizada à região glútea, por vezes irradiando ao longo da coxa. Não há defícite neurológico, o sinal de Lasègue é negativo e a realização de manobras para as sacro-ilíacas permite identificar a origem;
- **nevralgia crural**- traduz lesão de uma das raízes constitutivas do nervo crural (L3, L4, L2 acessoriamente) cuja clínica evidencia dor lombar com irradiação para a porção supero-externa da nádega e membro inferior segundo topografia dependente da raiz lesada.
- **meralgia parestésica**- resulta da compressão do nervo fémuro-cutâneo (o qual tem origem nas raízes L1 e L2) sob o ligamento inguinal junto à inserção deste na espinha ilíaca antero--superior. Clínicamente traduz-se por dor e parestesias na face antero-externa da coxa;
- **claudicação intermitente**- devida a arteriopatia do membro inferior. Embora a palpação dos pulsos e o Doppler arterial sejam muito importantes, a distinção entre queixas neurológicas e vasculares é, por vezes, muito difícil;
- **Síndrome do piriforme**- caracterizado por lombo-sacralgia com irradiação à parte distal do membro inferior. O Lasègue pode ser positivo. A rotação interna da coxa é particularmente dolorosa. Há pressão dolorosa junto à articulação sacro-ilíaca e o exame neurológico é, de resto, negativo;
- **Fasciíte lata**- manifestando-se por dores ao nível da face externa da região trocantérica, por vezes com irradiação ascendente (nádega, crista ilíaca) e descendente (face externa da coxa e perna). O sinal de Lasègue pode ser positivo;
- **Outras pseudoradiculalgias** que se caracterizam por dores projectadas ou referidas a partir de estruturas osteo-articulares, tendinosas ou ligamentares, incluem tendinopatias isquiáticas, que irradiam ao longo da face posterior da coxa, simulando uma radiculopatia S1 e ligamentite ilío-lombar que irradia para a nádega, região inguinal e face externa da coxa.

Quadro 8. Lombociatalgias por lesão das raízes de L4, L5 e S1

Raiz	Sensibilidade	Fraqueza Muscular	Reflexos
L4	Face antero-interna da perna	Extensão do joelho e dorsiflexão do pé	Diminuição do rotuliano
L5	Face externa da perna, dorso do pé e 1° dedo	Flexão do joelho e dorsiflexão do pé e dedos	
S1	Face plantar, bordo externo do pé e 3 últimos dedos	Flexão do joelho e flexão plantar do pé	Diminuição ou abolição do aquiliano

B.2. Neuropatias periféricas (Quadro 9):
As neuropatias periféricas podem ser subdivididas em mononeuropatias por compressão, mononeuropatia multiplex, polineuropatias e neuropatia autonómica.

São muito frequentes as **mononeuropatias por compressão**, situação em que os nervos periféricos são lesionados pela pressão exercida pelas articulações deformadas ou estruturas peri-articulares.

O início é, habitualmente, insidioso com dor, parestesias ou fraqueza no território nervoso envolvido.

É importante o diagnóstico diferencial com outras causas de dor regional, tais como a neuralgia braquial, mononeurite multiplex por vasculite, etc.

Alguns exemplos comuns, na prática reumatológica, de mononeuropatias por compressão:

Nervo cubital
- Dores e parestesias na face cubital da mão e nos 4º e 5º dedos.
- Sinal de Tinnel positivo (a percussão do canal de Guyon reproduz as queixas do doente).

Nervo mediano
- Dores e parestesias na face palmar do 1º, 2º e 3º dedos.
- Sinal de Tinnel positivo (a percussão do canal cárpico provoca o aparecimento ou o agravamento das dores e parestesias na região da mão e dos dedos enervados pelo mediano).
- Sinal de Phalen positivo (a colocação do punho numa posição de flexão extrema durante 1 ou 2 minutos reproduz as queixas do doente).

Nervo radial
- Fraqueza à dorsi-flexão do punho.
- Perda de sensibilidade no dorso da mão é mínima.

Nervo tibial posterior
- Dores tipo queimadura e parestesias na planta do pé, por vezes com irradiação ascendente à face interna da perna
- Alterações da sensibilidade na face plantar do pé, incluindo calcâneo (mais evidente no bordo interno do pé) e, numa fase tardia, diminuição da força de flexão das MTF, em especial do 4º e 5º dedos, assim como compromisso da abdução e aducção dos dedos
- Tinnel positivo a nível do canal társico (sob o maleolo interno).

Meralgia parestésica
- Dor tipo queimadura e parestesias na face antero-externa da coxa.
- A sintomatologia pode ser reproduzida pela pressão do nervo na arcada crural junto à espinha ilíaca antero-superior.

Na **mononeuropatia multiplex** ocorre lesão dos diferentes constituintes do tronco nervoso periférico e caracteriza-se pela associação de sinais motores (paralisia ou parésia flácida com amiotrofia mais ou menos importante, reflexos osteotendinosos habitualmente abolidos), sinais sensitivos (parestesias, hipo ou anestesia superficial com topografia troncular com uma predominância distal) e de perturbações simpáticas (membros frios, por vezes cianosados, com hipersudação).

É a assimetria das perturbações e a lesão sucessiva no tempo dos diferentes troncos nervosos que dão particularidade ao quadro clínico.

Um terço dos doentes apresentam um quadro claro de transtornos desmielinizantes, habitualmente com focos múltiplos de bloqueio persistente da condução no electromiogra-

Quadro 9. Neuropatias periféricas em Doenças Reumáticas

Polineuropatia	
a) Motora	• Sínd. Sjögren (mista)
b) Sensitiva	• Artrite Reumatóide
Mononeuropatia (incluindo N. Compressão)	• Artrite reumatóide (STC) • Esclerodermia (STC)
Mononeuropatia multiplex	• Poliartrite nodosa (50-70%) • Sínd. Sjögren • Artrite Reumatóide • LES
Neuropatia autónoma	• Artrite reumatóide • LES • CREST • Esclerose sistémica

ma, enquanto que os dois terços restantes apresentam um electromiograma com afectação axonal de distribuição heterogénea.

Embora se possa suspeitar de uma base isquémica na neuropatia destes doentes, só metade deles apresentam vasculite. Os outros permanecem sem diagnóstico.

As vasculites primárias do grupo da Poliarterite Nodosa constituem a causa mais frequente, seguida pela vasculite associada às conectivopatias, por ordem decrescente de frequência: Artrite Reumatóide (habitualmente bilateral e localizada às pernas), Lúpus Eritematoso Sistémico e Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

Outras causas pouco frequentes: Crioglobulinémia mista, Síndroma de Sjögren, Granulomatose de Wegener, Esclerose Sistémica progressiva, Granulomatose Alérgica de Churg-Strauss e Angiíte por Hipersensibilidade.

A mononeuropatia multiplex também pode ocorrer como manifestação de Lepra, Sarcoidose, certas formas de Amiloidose, Síndrome hipereosinófilo, etc.

As **polineuropatias** caracterizam-se por uma lesão bilateral e simétrica dos troncos nervosos periféricos dos membros e que se traduz por sintomatologia sensitivo-motora, de predominio distal, associada a perturbações tróficas. É esta bilateralidade, simetria e carácter distal da lesão, que com o sincronismo de desenvolvimento no tempo, dão particularidade ao quadro clínico.

As perturbações motoras, paralisia ou parésia, afectam dois ou mesmo os quatro membros de forma bilateral e simétrica com predomínio das extremidades. Os reflexos miotáticos estão diminuídos ou mesmo ausentes, sobretudo nos membros inferiores. As perturbações sensitivas, traduzidas em hipoestesias e parestesias, têm também distribuição distal mais do que proximal, habitualmente simétrica, afectando os pés e pernas antes das mãos e braços. As perturbações tróficas (atrofia muscular, retracções tendinosas) são habitualmente muito tardias.

Existem várias formas clínicas de acordo com a extensão, evolução, predominância de lesão motora e/ou sensitiva. Na realidade, todos estes factores estão relacionados com a etiologia, distinguindo-se três grandes grupos entre as principais causas: polineuropatias tóxicas (álcool, arsénico, chumbo, isoniazida, sulfamidas,...), infecciosas (diftérica, febre tifóide, erisipela, tuberculose,..) e metabólicas (diabetes e insuficiência renal, por exemplo).

A **mononeuropatia autonómica** é uma manifestação de um processo polineuropático mais generalizado que afecta também a função nervosa periférica somática, como ocorre na neuropatia diabética, por exemplo.

Clínicamente pode-se traduzir por hipotensão postural, síncope, hipotermia, atonia vesical, boca e olhos secos por insuficiência das glândulas salivares e lacrimais, impotência sexual nos homens, rubor, sudorese, perda da taquicardia reflexa à manobra de Valsalva.

C. Miopatias

Na prática reumatológica, sintomas de **miopatia** (fraqueza muscular, mialgias e cãimbras) são frequentemente evocados pelos doentes. É, por isso, fundamental reconhecer os dados da história clínica e do exame objectivo que suportam a sua correcta valorização (Quadro 10).

As miopatias determinam fraqueza muscular com distribuição claramente proximal e simétrica, embora as formas mais graves se possam tornar generalizadas. Em contraste, a fraqueza muscular de origem neuropática tende a ser assimétrica com envolvimento preferencialmente distal, asssociando-se, em regra, a alterações da sensibilidade.

As neoplasias devem ser consideradas na avaliação dos doentes com sintomas miopáticos, já que eles podem ocorrer como síndroma paraneoplásica. A história medicamentosa é também importante. Os *hipolipemiantes* podem desencadear miopatia, com alterações primárias das fibras musculares energéticas, os *diuréticos tiazídicos* por induzirem hipocaliémia. A Zidovunine (AZT) pode induzir miopatia mitocondrial. O álcool por efeito tóxico directo sobre as fibras musculares.

Numerosas infecções podem causar miopatias sendo as virusais as mais comuns. Crianças com infecções por influenza A e B podem referir mialgias severas associadas a níveis elevados de CPK.

A fraqueza muscular é uma característica comum aos doentes com SIDA que pode ter várias origens: caquexia, doenças do sistema nervoso central e periférico, polimiosite resultante de alterações da função imune, toxicidade ao AZT ou infecções oportunistas.

As miopatias inflamatórias e metabólicas são relativamente raras.

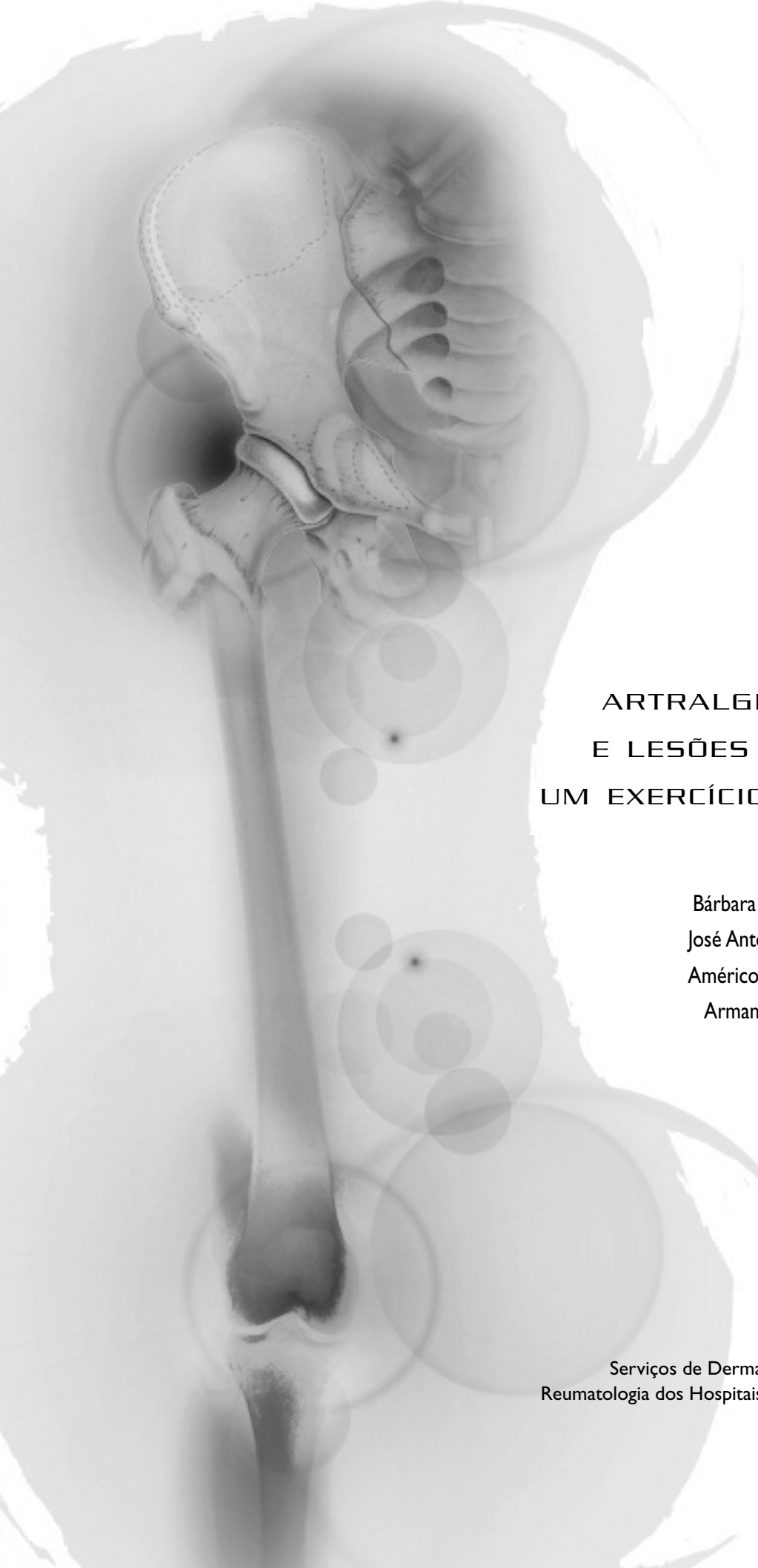
Quadro 10. Diagnóstico diferencial de miopatias

Doenças Inflamatórias Idiopáticas	• Polimiosite • Dermatomiosite
Doenças Endócrinas	• Hipo e Hipertiroidismo • Hipo e Hiperparatiroidismo
Doenças Metabólicas	• Hipocalcémia • Hipocaliémia
Doenças Neurológicas	• Distrofias musculares • Síndrome de Guillain-Barré • Miastenia Gravis
Doenças Infecciosas	• Virusais (Adenovirus, CMV, HIV, Influenza, Hepatite B e C, etc) • Bacterianas (Tuberculose, Mycoplasma, Clostridium) • Fúngicas (Cryptococcus, Candida) • Parasitárias (Toxoplasma, Trichinosis, Cysticerosis)
Fármacos	• Amiodarona • Clofibrato • Gemfibrozil • Cetoconazol • Hidroxicloroquina • D-Penicilamina • Ciclosporina • Enalapril • Colchicina • Zidovudine (AZT)
Tóxicos	• Álcool • Cocaína • Heroína
Neoplasias	• Síndrome de Eaton-Lambert • Síndrome Paraneoplásico

Endereço para correspondência:
José António P. Silva
Medicina III/Reumatologia
3000-075 Coimbra
Fax: 239 400 491

Referências Bibliográficas:

1. Oxford Textbook of Rheumatology. Second Edition.
2. Internal Medicine – Harrison, 13 Edition
3. Primer on the Rheumatic Diseases, 11 Edition .
4. Lee P., Bruni J.,Sukenik S. (1984). Neurological manifestations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). Journal of Rheumatology,11:480
5. Toussirot E, Serratrice G, Valentin P. (1993). Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis, 50 cases. Journal of Rheumatology, 20:1508-1514.
6. Tyrrell P.N.M., Davies A.M., Evans N. (1994). Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases. 53:714-717.
7. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. (1999). Arthritis & Rheumatism, 42:599-608.
8. West S.G., Emlen W., Werner M.H., Kotzin B.L.(1995). Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic test. American Journal of Medicine, 99:153-163.
9. Ellis S.G., Verity M.A. (1955-1977). Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 19:172-182.
10. Singer J., Denburg J.A., and the Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. (1990). Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. Journal of Rheumatology, 17:1397-1402.
11. Bluestein H.G., Williams G.W., Steinberg A.D. (1981). Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. American Journal of Medicine, 70:240-246.
12. Kozora E., Thompson L.L., West S.G., Kotzin B.L. (1996). Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. Arthritis & Rheumatism, 39:2035-2045.
13. Feinglass E.J., Arnett F.C., Dorsch C.A., Zizic M., Stevens M.B., (1976). Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of disease. Medicine (Baltimore), 55:323-339.
14. Sfikakis P.P., Mitsikostas D.D., Manoussakis M.N., Foukaneli D., Moutsopoulos H.M. (1998). Headache in systemic lupus erythematosus. British Journal of Rheumatology, 37:300-303.
15. Shortall E., Isenberg D., Newman S.P. (1995). Factor associated with mood and mood disorders in SLE. Lupus, 4:272-279.
16. Hanly J.G. (1998). Single photon emission computed tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Journal of Rheumatology, 25:401-403.
17. Inês L., Reis P., Braña A, Santos M.J., Silva C., Alexandre M., Barcelos A, Silva J.A P., Malcata A, Porto A (2000) Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. (Abstract) Annals of the Rheumatic Diseases, 59 (supplement I),109.



ARTRALGIAS, FEBRE E LESÕES CUTÂNEAS. UM EXERCÍCIO DIAGNÓSTICO

Bárbara Fernandes
José António P. Silva
Américo Figueiredo
Armando Porto

Serviços de Dermatologia e Medicina III
Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

ARTRALGIAS, FEBRE E LESÕES CUTÂNEAS. UM EXERCÍCIO DIAGNÓSTICO

Bárbara Fernandes[*], José António P. Silva,[**]
Américo Figueiredo,[***] Armando Porto[****]

A.B., sexo feminino, 44 anos de idade, empregada doméstica. Observada pela primeira vez no serviço de Dermatologia em Outubro de 1999 apresentando lesões nodulares sub-cutâneas, dolorosas, com tonalidade eritemato-violácea, localizadas de forma bilateral à face anterior de ambas as pernas (fig.1). Estas lesões eram acompanhadas de astenia, febrícula (37-37,5º C) e poliartralgias tendo resolvido, sem sequelas, ao fim de 5 semanas. Em Dezembro de 2000 foi reobservada em consulta por modificação das características de uma cicatriz localizada à região frontal esquerda, resultante de um traumatismo aos 14 anos. Ao exame objectivo a cicatriz apresentava-se túmida, infiltrada e com tonalidade eritemato-violácea (fig.2). O quadro apresentado tinha uma evolução de cerca de 2 meses e era acompanhado de tosse seca e astenia.

Qual o seu diagnóstico?

As lesões cutâneas nodulares localizadas aos membros inferiores poderiam evocar as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Síndroma de Sweet: as lesões características desta entidade são placas eritematosas, infiltradas, edemaciadas, com esboço de vesiculação em superficíe. As localizações mais frequentes são a face, o pescoço e os membros superiores. Quando, no entanto, as lesões se localizam aos membros inferiores, podem adquirir aspectos a tipo de eritema nodoso. São elementos para o diagnóstico diferencial a presença de lesões cutâneas noutros locais, a associação com febre (38-39ºC), a presença de leucocitose com neutrofilia e, quando necessário, a biopsia cutânea que no S. de Sweet é caracterizada por marcado edema da derme e infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos, sem vasculite.
- Vasculite nodular: onde, no entanto, as lesões são mais persistentes, predominam na face posterior das pernas, tendem a ulcerar e re-

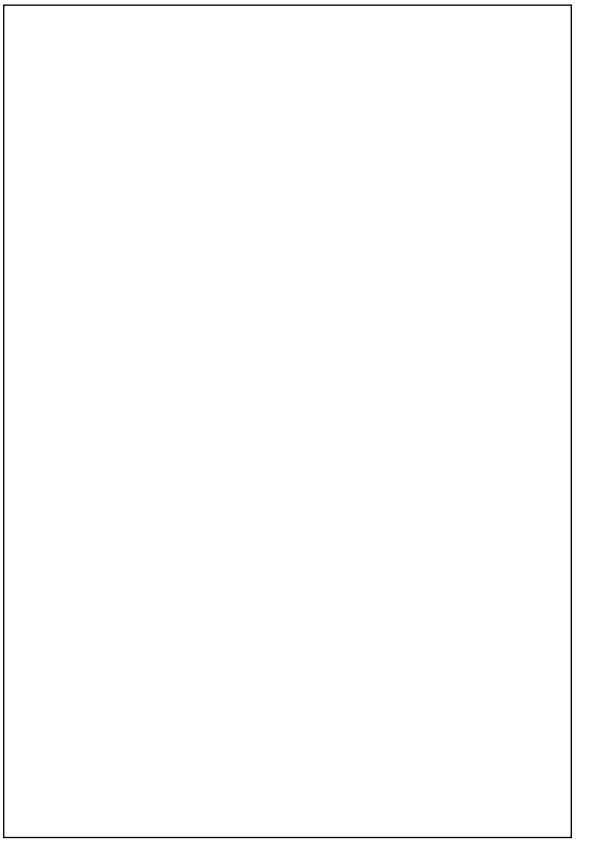


Figura 1. Um caso de eritema nodoso

[*] Interna do Internato Complementar de Dermatologia
[**] Reumatologista, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
[***] Director do Serviço de Dermatologia, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
[****] Director do Serviço de Medicina III e Reumatologia, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

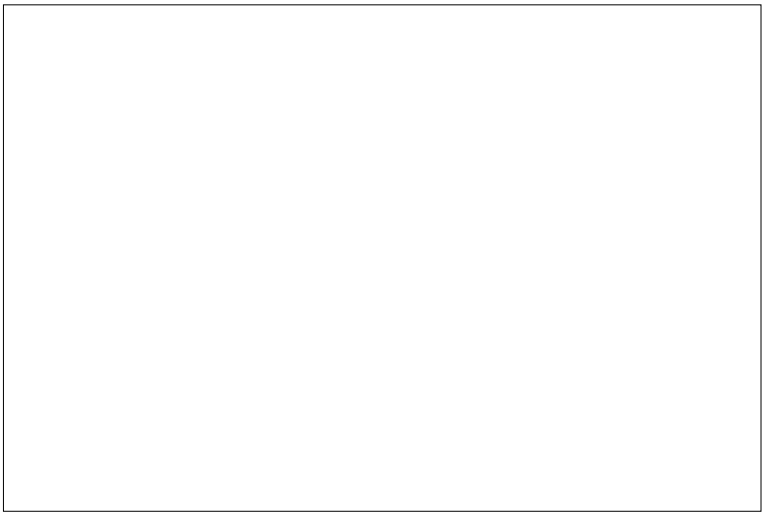


Figura 2. Um caso de eritema nodoso

solvem deixando lesões cicatriciais residuais.

- Picadas de insecto: as lesões são, por norma, mais papulosas que nodulares, intensamente pruriginosas e no interrogatório consegue-se com frequência identificar um factor epidemiológico desencadeante. Localizam-se habitualmente às áreas expostas e, portanto, as lesões podem surgir noutros locais além dos membros inferiores.
- Urticária aguda: caracterizada pelo carácter pruriginoso e móvel das lesões. Qualquer local do tegumento cutâneo pode ser afectado.
- Periarterite nodosa cutânea: onde surgem lesões nodulares sub-cutâneas dolorosas com predomínio aos membros inferiores. São elementos para o diagnóstico diferencial a distribuição ao longo de um trajecto vascular, o caracter recorrente das lesões, associação com livedo reticular, a presença de púrpura peri-lesional e, por vezes, a evolução para ulceração e necrose.

No entanto, neste contexto, de lesões nodulares sub-cutâneas inflamatórias, localizadas à face anterior das pernas, com evolução aguda e que resolvem sem deixar lesões cicatriciais, a hipótese clínica mais provável é a de eritema nodoso.

O eritema nodoso é um padrão de reacção cutâneo, caracterizado por lesões nodulares inflamatórias, dolorosas, espontaneamente regressivas, localizadas predominantemente à superfície de extensão dos membros inferiores. Pode estar associado a várias entidades clínicas, pelo que a sua observação deve sempre desencadear a investigação da etiologia subjacente.

As causas mais frequentes são as seguintes:

- Infecção por *Estreptococus hemolítico*: surge, geralmente, 3 semanas após uma infecção respiratória superior. Classicamente nesta situação o eritema nodoso é muito inflamatório e tem um carácter potencialmente recidivante, coincidindo com reinfecções.
- Sarcoidose: geralmente associado a adenopatias mediastínicas, febre e artralgias, constituindo o S. de Löfgren.
- Yersiniose: Habitualmente num contexto de dores abdominais ou diarreia prévias.
- Outras causas infecciosas: Tuberculose, hepatite B, linfogranuloma venéreo, mononucleose infecciosa...
- Causa farmacológica: Os fármacos mais imputados são as sulfamidas e os contraceptivos orais. Em outros casos podem ser inadequadamente imputados antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides, prescritos na fase prodrómica do eritema nodoso.
- Enteropatias: Colite ulcerosa e doença de Crohn
- Outras causas: Doença de Behcet, linfomas, leucemias, post-radioterapia.

O estudo em fase aguda deve sempre incluir um hemograma, determinação da velocidade de sedimentação, doseamento das transaminases, serodiagnóstico estreptocóccico, estudo bacteriológico de zaragatoa faríngea, radiografia do tórax, prova da tuberculina e coprocultura para *Yersinia*. Frequentemente (20% dos casos) não se consegue, no entanto, identificar a causa desencadeante.

No caso clínico apresentado, não existia história de processo infeccioso ou ingestão de fármacos a preceder o aparecimento do eritema nodoso e os antecedentes pessoais da doente eram irrelevantes. Dos exames complementares de diagnóstico realizados à data, o hemograma mostrou leucopenia de 3,40 G/L, a velocidade de sedimentação era de 60 mm na 1ª hora e a enzima de con-

versão da angiotensina (SACE) de 84 U/l. A radiografia do tórax mostrou adenopatias hilares bilaterais e para-traqueais à direita. O título de anti-estreptolisina, a calcémia, a calciúria, a cultura de zaragatoa faríngea e de fezes foram normais ou negativos.

Estabeleceu-se, então, o diagnóstico de S. de Löfgren, que corresponde a uma forma aguda de sarcoidose e que, clinicamente, se caracteriza pela associação de eritema nodoso, adenopatias hilares bilaterais, poliartralgias e febrícula. Atinge, habitualmente, mulheres jovens e tem bom prognóstico dada a elevada percentagem de remissões espontâneas. Por essa razão, do ponto de vista terapêutico, foi apenas medicada com anti-inflamatórios não esteróides (nimesulide 100 mg vo 2 *id*) e repouso, com resolução do quadro clínico em 6 semanas.

Em Dezembro de 2000 volta à nossa consulta por modificação das características clínicas de cicatriz antiga, que se tornou mais saliente e infiltrada. Tal facto poderia corresponder a um granuloma de corpo estranho ou a lesões de sarcoidose sobre cicatriz. Embora seja uma manifestação rara de sarcoidose, a infiltração de cicatrizes prévias é muito característica desta entidade. No caso presente, a associação com eritema nodoso veio consubstanciar a hipótese clínica de sarcoidose.

A biópsia cutânea da lesão cicatricial mostrou a presença de granulomas sarcoidóticos constituídos por células epitelióides, sem caseificação e com escasso infiltrado inflamatório. De salientar que biópsias realizadas em lesões de eritema nodoso, não mostram estruturas granulomatosas, mas sim as alterações características do eritema nodoso, isto é, hipodermite septal sem vasculite. Do restante estudo realizado destacava-se 3,60 G/l leucócitos, VS 69 mm na 1ª hora e SACE 95 U/l. A radiografia do tórax mostrou, tal como em Outubro de 1999, adenopatias hilares bilaterais e para-traqueais à direita, associadas no entanto a infiltrado difuso pulmonar. O lavado broncoalveolar apresentava uma relação CD4/CD8 de 5,9. A calcémia, a calciúria, e as provas funcionais respiratórias foram normais.

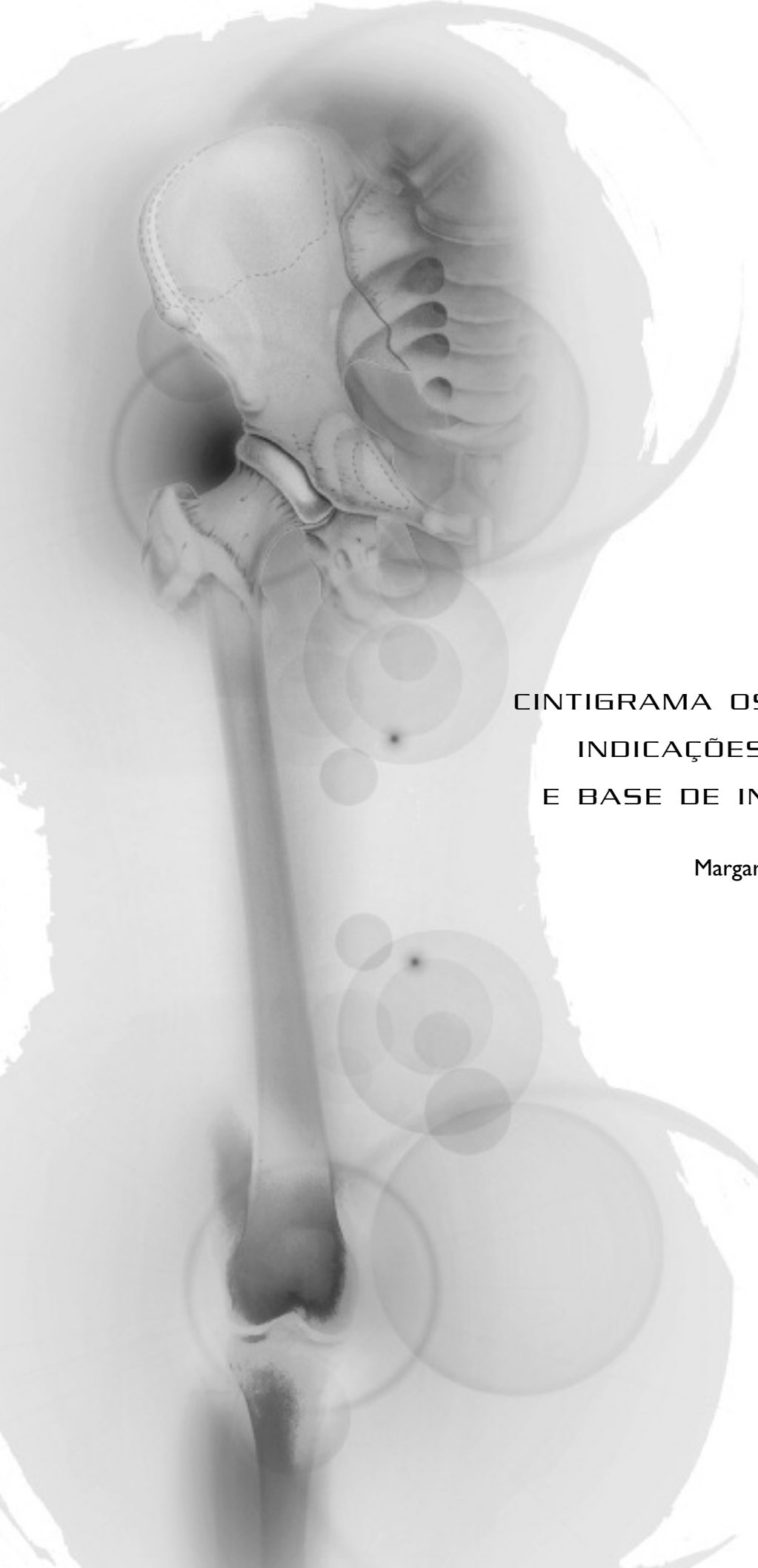
Iniciou em Janeiro de 2001 tratamento com corticoterapia tópica (betametasona pomada *id*) sobre a cicatriz e corticoterapia oral (32 mg metilprednisolona p.º id). Actualmente, mantém-se em consultas de Dermatologia e Pneumologia, observando-se ligeira diminuição da infiltração da cicatriz, bem como da tosse e astenia.

Endereço para correspondência:

Bárbara Fernandes
Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239 400 420
Fax: 239 400 490
E-mail: rdc7222@telepac.pt

Referências Bibliográficas

1. Crystal RG. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al. Principles of internal Medicine. New York. McGraw-Hill, 1998: 1922-1928.
2. Sharma OP. Sarcoidosis of the skin. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA et al. Dermatology in general practice. New York. McGraw-Hill, 1999: 2099-2106.
3. Grosshans E, Laugier P. Granulomes cutanés non infectieux. In:Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris. Masson, 1999: 506-517.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Berlin: Springer Verlag, 2000: 1380-1387.



CINTIGRAMA OSTEOARTICULAR: INDICAÇÕES PRINCIPAIS E BASE DE INTERPRETAÇÃO

Margarida Cruz

RESUMO

A cintigrafia osteoarticular é um exame de imagem que se desenvolveu pela necessidade de aumentar a sensibilidade da radiografia simples na avaliação de alterações osteoarticulares. Desde que, em 1961, se demonstrou que a captação de estrôncio pelo osso aumentava com a existência de patologia local, foram-se utilizando progressivamente radiofármacos mais adequados e aparelhos de imagem com tecnologia mais avançada para o estudo de diversas patologias osteoarticulares. O agente radiofarmacêutico actualmente mais utilizado é o tecnécio (Tc 99m), ligado a polifosfato ou difosfonato e, como complemento em patologia inflamatória ou infecciosa, utiliza-se o citrato de Ga 67, marcador de leucócitos.

A cintigrafia osteoarticular caracteriza-se por ser uma técnica muito sensível, embora pouco específica. Está indicada no estudo de variada patologia osteoarticular: diagnóstico e localização de metástases ósseas, diagnóstico de osteomielite e sua diferenciação de celulite, avaliação de dor em doentes com prótese articular, estudo de artrites, caracterização de lesões ósseas benignas, estadiamento de fracturas, diagnósticos de osteonecrose, miosite ossificante, doença óssea de Paget e algoneurodistrofia. O padrão de algumas patologias pode ser distinto e característico, necessitando-se por vezes de técnicas cintigráficas complementares para maior especificidade de diagnóstico.

Palavras-chave: Cintigrafia osteoarticular; Indicações

ABSTRACT

Bone scintigraphy is an imaging technique which was developed with the objective of expanding the sensitivity obtained with standard radiographs in the evaluation of bone and joint diseases. Following the demonstration, in 1961 that bone affinity for strontium was enhanced by local pathology, new and more specific radioactive markers were introduced together with improved techniques. Tecnetium (Tc 99m), linked to poliphosphate or bisphosphonate, is the most commonly used agent and, as a complement, in inflammatory or infectious diseases galium citrate (Ga 67) is employed as a marker for leucocytes.

Bone scintigraphy is a very sensitive technique but with low specificity. It may be useful in the investigation of a variety of osteoarticular conditions, such as in the diagnosis and localization of bone metastasis, diagnosis of osteomyelitis, pain in joint prosthesis, study of arthritis, characterization of benign bone lesions, evaluation of fracture healing and the diagnosis of osteonecrosis, Paget's disease and sympathetic dystrophy. The imaging pattern may be quite distinctive in some of these conditions and the diagnosis may be improved by additional scintigraphic techniques.

Key-words: Bone scintigraphy; Indications.

CINTIGRAMA OSTEOARTICULAR: INDICAÇÕES PRINCIPAIS E BASE DE INTERPRETAÇÃO

Margarida Cruz*

A técnica

O reconhecimento de que a radiografia simples é uma técnica relativamente pouco sensível para avaliar alterações ósseas levou ao desenvolvimento de um método de imagem com maior sensibilidade[1].

Em 1961 demonstrou-se a apetência do estrôncio 85 para se localizar em osso normal, bem como o aumento da captação deste radionuclídeo em locais com alterações ósseas[1] e verificou-se que a sua cinética é semelhante à do cálcio[2]. A partir de então, tem sido fundamentada a alta sensibilidade da cintigrafia óssea com radionuclídeos, particularmente após a evolução das preparações radiofarmacêuticas e dos aparelhos de imagem[1].

A cintigrafia pode revelar patologia óssea antes de haver sinais na radiografia. É um método de imagem muito sensível, mas pouco específico; qualquer processo que altere o normal balanço entre formação/reabsorção ósseas pode produzir alterações na cintigrafia, que se manifestam como regiões de actividade aumentada ou diminuída. A maioria das lesões surge como áreas focais de actividade aumentada, já que a resposta habitual à lesão óssea é a osteogénese e/ou o aumento da vascularização.

Caracteristicamente, uma cintigrafia normal mostra graus de captação diversos em locais diferentes, devido a *turnovers* ósseos distintos. Por exemplo, em crianças as epífises e metáfises surgem como focos de captação intensa do traçador. Também em adultos jovens as metáfises dos ossos longos podem mostrar maior actividade que as diáfises. A quantidade de agente radiofarmacêutico acumulado numa dada região depende de dois factores: a velocidade do *turnover* ósseo e, mais importante, a integridade do aporte sanguíneo[1].

A técnica de cintigrafia osteoarticular consiste em injectar um radiofármaco por via endovenosa e, algum tempo depois, dependendo da cinética do marcador utilizado, fazer um registo de imagem radioactiva, de corpo inteiro ou de uma zona seleccionada. Esta aquisição é realizada por uma γ câmara, observando-se a captação de radiofármaco pelas estruturas osteoarticulares. No caso do Tc 99m as imagens são feitas geralmente 3h após a injecção.

Agentes radiofarmacêuticos

Desde que esta técnica surgiu, várias preparações radiofarmacêuticas têm sido utilizadas. O primeiro radionuclídeo a mostrar utilidade na identificação de alterações ósseas foi o Str 85; é um mau agente para uso clínico, pela sua vida média de 65 dias e emissão de energia γ. O Str 87 é um agente mais eficaz, por ter menor emissão de raios γ e vida média de 2,8h; no entanto, é extremamente caro. O Fluor18 tem uma vida física média de 1,9h, não sendo portanto tão disponível.

O polifosfato de Tecnécio 99m foi introduzido como radionuclídeo em 1971; trabalhos posteriores levaram à descoberta de outros compostos ligados ao Tc, como o difosfonato de hidroxietileno, pirofosfato e difosfonato de metileno, que melhoraram muito a capacidade de resolução da imagem. Tem uma vida física média de 6 h e actualmente é o radionuclídeo mais utilizado em patologia osteoarticular[1].

Outras técnicas de cintigrafia

1. Associada a estudo dinâmico

Uma forma de melhorar a especificidade da cintigrafia é associá-la a um estudo dinâmico, utilizando hidroximetileno-difosfonato (HMDP) de Tc

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia Hospital de Egas Moniz; Lisboa.

99m. O exame é feito em duas etapas: após a injecção do agente são feitas 60 poses sequenciais de 3 segundos em γ câmara que visualiza duas articulações simétricas (é feita a análise da vascularização e do *pool* sanguíneo: fases 1 e 2). Registam-se simultaneamente 20 imagens analógicas de 10 segundos. Duas a três horas após a injecção fazem-se aquisições estáticas da captação óssea (fase 3). Deste modo, estuda-se, em 3 fases, a vascularização, o pool sanguíneo e a captação óssea, em duas articulações simétricas. Esta técnica está limitada para algumas zonas articulares, como por exemplo os ombros, por o diâmetro do doente ser geralmente superior ao da câmara e para as coxofemorais, pelo ruído de fundo vascular das artérias femorais, que impede visualizar as cabeças femorais.

O diagnóstico diferencial entre osteonecrose e algoneurodistrofia a nível do joelhos com a cintigrafia dinâmica baseia-se no facto de uma hiperémia não focalizada, associada a captação tardia, em várias ou todas as regiões periarticulares ser a favor da algoneurodistrofia e uma hipervascularização bem focalizada com captação tardia predominando na região do côndilo femoral ser a favor de osteonecrose pré-radiológica[3].

2. Tomocintigrafia óssea

Nesta técnica, 3h após a injecção de radiofármaco, durante as quais se promove hiperdiurese, aumentando a eliminação do agente não captado pelo osso, é feita cintigrafia plana em γ câmara; em seguida fazem-se 64 ou 128 projecções de 20 a 40 segundos cada, durante a rotação da cabeça da γ câmara em torno da região sob investigação. São então reconstruídos cortes frontais, sagitais e oblíquos.

A exploração das cartilagens de crescimento dos ossos longos da criança é um excelente exemplo da utilidade desta técnica. Sabe-se que a destruição completa de uma região de crescimento ósseo num membro origina a sua dismetria em relação ao membro contralateral, assim como a existência de gradientes de crescimento na metáfise alterada conduz a uma deformação axial do membro, com ossificação da região destruída (que adquire o nome de ponte de epifisiodese). Estas alterações podem ser corrigidas cirurgicamente. A localização, por esta técnica, de epifisiodeses em placas de crescimento nos ossos longos em crianças oferece a possibilidade de mapear zonas estéreis e férteis de osso nessa região, o que vai permitir a reconstrução da zona e o restabelecimento do crescimento normal numa placa parcialmente ossificada. A tomocintigrafia óssea também é útil para confirmar um diagnóstico de espondilólise sugerido por cintigrafia plana[4].

Aplicações clínicas

A cintigrafia osteoarticular é um exame útil no estudo de várias patologias[1]: despiste de metástases ósseas, localização de metástases para se efectuar biópsia diagnóstica, diagnóstico precoce de osteomielite (quando ainda não há alterações radiográficas), diagnóstico diferencial entre celulite e osteomielite, avaliação de dor em doentes portadores de próteses articulares (despiste de infecção *vs* laxidão), detecção e avaliação da extensão de atingimento articular em várias formas de artrite, caracterização de lesões ósseas benignas, auxílio no manejo de fracturas de compressão (particularmente quando é importante saber se são recentes), avaliação de dor óssea de etiologia variada quando a radiografia é normal, diagnóstico de necrose óssea avascular, auxílio no diagnóstico de miosite ossificante, diagnóstico e avaliação da extensão de doença óssea de Paget, auxílio no diagnóstico de algoneurodistrofia.

1. Neoplasias

A cintigrafia é um método sensível para detectar alterações ósseas precoces, como metástases esqueléticas e outros tumores malignos, muitas vezes quando a radiografia é ainda normal. Caracteristicamente, os tumores anaplásticos e o mieloma múltiplo não estimulam suficientemente a osteogénese para se poder detectar qualquer foco de captação na cintigrafia.

Em alguns casos de metástases encontra-se lesão única no exame. Cerca de metade das lesões solitárias são malignas, mas 90% das lesões solitárias em costelas são benignas (geralmente correspondem a traumatismo, fractura ou radioterapia post-operatória e diminuem de intensidade em 3 a 6 meses).

Uma limitação da cintigrafia nestas situações clínicas é que as alterações observadas dão uma indicação imprecisa da agressividade da lesão, embora geralmente as lesões malignas sejam hiperémicas, logo mais «quentes» do que as benignas.

Relativamente à imagem de tumores ósseos

benignos e lesões *«tumor-like»*, o osteoma osteóide, sendo dificilmente detectado na radiografia simples, aparece como uma lesão solitária bastante captadora («quente»). O seu padrão cintigráfico consiste em lesão de dupla densidade, com um ninho central mais quente e osso esclerótico circundante mais frio. Outros tumores ou pseudo-tumores que geralmente captam radionuclídeo são o granuloma eosinófilo, o defeito cortical fibroso, o encondroma, o quisto ósseo aneurismático e o osteocondroma[1].

Nas neoplasias, há factores que podem confundir a interpretação da cintigrafia. São os casos das síndromes paraneoplásicas (por exemplo osteoartropatia hipertrófica, poliartrite do carcinoma), ou das alterações após terapêutica da neoplasia (como o efeito *«flare»*, em que existe aumento de captação nas lesões por aumento de actividade osteoblástica, como resposta à terapêutica). A artrite do carcinoma é em geral aguda, assimétrica e atinge os membros inferiores, enquanto a artrite metastática geralmente é monoarticular, atingindo preferencialmente o joelho. O padrão cintigráfico habitual da primeira é o de uma captação articular aumentada de forma assimétrica, a qual desaparece com a terapêutica do tumor. A imagem cintigráfica correspondente à osteoartropatia hipertrófica é de captação óssea pericortical irregular e difusa.

A cintigrafia osteoarticular pode revelar alterações ósseas de causa iatrogénica, no contexto de neoplasia. Pouco tempo depois de um tratamento com radioterapia pode haver um ligeiro aumento de captação do radiofármaco secundário a hiperémia inflamatória. Mais tarde, a captação vai depender do estado da microcirculação local: a reduzida captação pelo osso num campo irradiado reflecte diminuição da captação pela medula óssea, por redução do fluxo sanguíneo e, consequentemente, redução da actividade fagocítica. Também o tratamento com quimioterapia pode provocar osteonecrose, por oclusão microvascular. No entanto, as osteonecroses mais frequentes são as provocadas pelo uso prolongado de corticóides, usados no tratamento de algumas doenças oncológicas. Outro fenómeno iatrogénico observado em cintigrafia é o aumento de captação óssea como expressão de reacção osteoblástica à terapêutica hormonal ou quimioterapia. Este fenómeno de *«flare»* pode surgir em lesões conhecidas ou revelar novas lesões. Três meses após a terapêutica da neoplasia, quando se observa a cura de lesões líticas em radiografias, este fenómeno de *«flare»* cintigráfico não se diferencia da doença neoplásica progressiva. Porém, 6 meses depois do tratamento, se ele for eficaz a captação diminui, não havendo surgimento de novas lesões[5].

2. Infecções

A cintigrafia tem um papel relevante na investigação e seguimento da patologia osteoarticular infecciosa ao permitir a detecção precoce, a diferenciação entre ostomielite e celulite e a identificação da actividade de uma osteomielite crónica. No entanto, a cintigrafia com Tc 99m apresenta alguns falsos negativos. Este problema pode ser contornado recorrendo à cintigrafia com citrato de Ga 67, que se liga aos leucócitos. Para além de ser utilizada em neoplasias e várias doenças inflamatórias, a cintigrafia com Ga 67 é útil em caso de suspeita de infecção osteoarticular, obtendo-se melhores resultados quando em conjunto com a cintigrafia com Tc99m (cintigrafia sequencial). Injecta-se o citrato de Ga 67 e, 48h depois, obtém-se a imagem corporal total com γ câmara e também imagens das zonas a estudar; injecta-se então o Tc99m e, 3h depois, procede-se a nova imagem corporal total[6]. Com a técnica sequencial podemos afirmar, quase com certeza, infecção, quando observamos captação aumentada com os dois traçadores. As infecções mais correntes produzem grande hiperfixação de Ga 67 em 78% dos casos, enquanto as tuberculosas apresentam apenas fixação moderada em 50% dos casos com Ga 67. A cintigrafia com Ga 67 permite, ainda, seguir a evolução da infecção dado que, após 3 meses de tratamento, com boa evolução, as imagens desaparecem, ao passo que com o Tc 99m tal não sucede. A cintigrafia com este raduionuclídeo está indicada na suspeita de infecção em artropatia pré-existente, infecção em prótese articular, espondilodiscite após cirurgia discal, evolução de osteomielite crónica e artrite ou espondilodiscite infecciosa cuja causa seja duvidosa[6].

Ocasionalmente, num estádio muito precoce da osteomielite, a lesão corresponde, na imagem cintigráfica com Tc 99, a um foco *«frio»*, de menor captação de radionuclídeo. Esta imagem pode dever-se à interrupção do fluxo sanguíneo secundária à trombose induzida por infiltração celular inflamatória. Progressivamente, este foco dá lugar a uma zona de captação aumentada.

A distinção clínica entre osteomielite e celulite pode ser difícil, mas a cintigrafia em três ou quatro fases pode ser usada no sentido de as diferenciar. Geralmente, em ambas as situações observa-se um padrão de vascularização aumentada, nas fases 1 e 2 (imagens após a injecção do radiofármaco e duas horas depois), com aumento de captação na zona da lesão. Na fase 3, em que se regista a imagem 5 horas após a injecção, observa-se aumento de captação na zona em estudo comparativamente ao osso adjacente, na osteomielite, o qual se acentua ainda mais na fase 4, 24 horas após a injecção. Na celulite, pelo contrário, o aumento de captação inicial local de radiofármaco vai-se esbatendo ao longo do tempo, visto ela corresponder à hipervascularização nos tecidos moles inflamados[1].

A localização de algumas infecções mais específicas pode beneficiar das imagens cintigráficas. As sacroileítes infecciosas podem acompanhar outras artrites ou espondilodiscites; têm uma clínica geralmente atípica e o seu diagnóstico é difícil, por serem infecções em articulações profundas e de morfologia complexa. Os agentes mais frequentemente encontrados são piogénicos, sendo mais raras as etiologias brucélica ou tuberculosa e a cintigrafia com Tc 99m pode revelar-se muito sensível, mostrando hipercaptação local, como é referido em alguns estudos[7,8].

Um estudo com o objectivo de avaliar o valor diagnóstico da cintigrafia com Ga 67 na tuberculose esquelética vertebral e periférica, em comparação com a cintigrafia com o Tc 99m revelou uma sensibilidade de 92% para a cintigrafia com o Tc 99m e 88,5% para a cintigrafia com o Ga 67 (as duas técnicas em conjunto tiveram sensibilidade de 96,1% para detectar a infecção). As cintigrafias com Tc 99 e com Ga 67 podem apresentar imagens falso-negativas na osteomielite tuberculosa, mais frequentemente na coluna vertebral. A causa destes falsos negativos é desconhecida, mas é possível que as imagens sejam negativas na osteomielite ligeira, indolente ou muito destrutiva. Relativamente ao diagnóstico da tuberculose óssea, uma vantagem da cintigrafia, para além da sua sensibilidade, é a possibilidade de, com esta técnica, se obter uma imagem de corpo inteiro[9].

O atingimento ósseo aparece em cerca de 1% dos doentes com tuberculose, sendo provavelmente a forma mais comum de tuberculose extra-pulmonar. Nos adultos, geralmente atinge as articulações mais sujeitas a traumatismos (coluna, coxofemorais, joelhos, costelas). Por vezes, uma tuberculose disseminada pode revelar um padrão cintigráfico sugestivo de neoplasia metastática, com lesões hipercaptantes poliostóticas dispersas[10].

Raramente, podem aparecer lesões frias ou fotopénicas na osteomielite piogénica grave, provavelmente porque a inflamação interfere com o fluxo sanguíneo nutritivo da medula óssea; também após a terapêutica da tuberculose óssea este fenómeno pode suceder, possivelmente por preenchimento fibroso da substância osteóide; geralmente as imagens normalizam 3 a 6 meses após a terapêutica. Outros casos referidos de fotopénia são o enfarte ósseo agudo, o mieloma múltiplo, as metástases, o hemangioma e o *status post*-radioterapia[11].

Num estudo realizado em 140 doentes com diagnóstico clínico de brucelose, a cintigrafia osteoarticular provou ser mais sensível do que a radiografia, tanto a nível do esqueleto axial como periférico, em doentes com suspeita de brucelose osteoarticular, permitindo localizar a lesão. Imagens de corpo inteiro efectuadas 3h após injecção de Tc 99m mostraram, em três ossos longos, alterações limitadas à cavidade intramedular (correspondendo à localização da Brucella) e, a nível raquidiano, envolvimento preferencial da coluna lombar (contrariamente à tuberculose), mais concretamente da parte anterior da vértebra, poupando o disco intervertebral[12].

Outro estudo com o objectivo de avaliar o valor da cintigrafia com Tc 99m MDP no diagnóstico diferencial da sacroileíte brucélica, realizado em 24 doentes com brucelose e lombosacralgia, demonstrou que 54% dos doentes tinha sacroileíte clínica e 50% tinha sacroileíte cintigráfica. A cintigrafia revelou alterações 3 a 4 dias após o diagnóstico, enquanto a radiografia mostrou lesões apenas 2 semanas depois do diagnóstico. A maior sensibilidade foi obtida com o estudo em 3 fases[13].

3. Fracturas

A cintigrafia óssea demonstra grande sensibilidade na detecção de fracturas de *stress* e de insuficiência, bem como de outras lesões do periósteo. Nestas fracturas revela aumento da captação que, em osso longo, atravessa horizontalmente a diáfise, diferindo do padrão do tipo *«shin splint»*, em que há deposição do agente no periósteo. À medida que uma fractura vai formando calo

ósseo, a captação do radiofármaco vai diminuindo[1].

4. Doenças ósseas metabólicas

A cintigrafia é um método sensível na detecção de alterações ósseas focais nas doenças ósseas metabólicas.

Em alguns doentes com osteomalácea, a imagem cintigráfica é suficientemente diferente da de indivíduos saudáveis, mostrando uma relação de captação aumentada entre os tecidos moles e os ossos. No entanto, a alteração cintigráfica mais consistente na osteomalácea é o aumento da captação nos ossos longos, punhos, calote craniana e mandíbula, podendo ocorrer um padrão semelhante no hiperparatiroidismo. Uma complicação da osteomalácea, a pseudofractura, pode identificar-se como área focal de hipercaptação. No hiperparatiroidismo, observam-se regiões focais de captação nas áreas onde se localizam os tumores castanhos.

A imagem cintigráfica em doentes com osteoporose é muito variável, podendo ser normal ou revelar hiper ou hipofixação óssea. Geralmente é normal a retenção no corpo inteiro dos fosfatos marcados.

Na algoneurodistrofia e na osteoporose regional migratória, são visíveis alterações ósseas focais mesmo antes de haver alterações evidentes na radiografia simples[1].

5. Doença óssea de Paget

O aumento da osteogénese e do fluxo sanguíneo ao osso originam aumento da captação do radiofármaco nas áreas afectadas. Tal como na radiografia, a deformação óssea é bem visível na cintigrafia. Na fase lítica precoce (que ocorre principalmente no crâneo) há aumento da captação nas margens da lesão e diminuição da captação na porção central e na fase esclerótica tardia, as lesões sem actividade aparecem sem alteração da captação. Assim, a cintigrafia é útil para determinar a verdadeira actividade da doença e a sua resposta à terapêutica[1].

6. Doenças vasculares

A cintigrafia é um método útil na suspeita de osteonecrose, porque é mais sensível do que a radiografia. Precocemente há diminuição do aporte vascular, observando-se diminuição da captação do radiofármaco na área da lesão e posteriormente a revascularização e reossificação levam a um aumento da captação (entre estas duas fases, a cintigrafia pode ser normal). Com o objectivo de prever a viabilidade do osso com necrose, pode realizar-se uma cintigrafia da medula óssea. Geralmente, a ausência de captação do radiofármaco pela medula óssea da cabeça e do colo femorais indica disfunção vascular, enquanto que a sua presença indica suprimento vascular intacto.

A diferenciação entre osteonecrose e osteomielite em doentes com drepanocitose e dor é difícil, mesmo quando se realiza cintigrafia óssea, da medula óssea com Ga 67[1].

A cintigrafia óssea apresenta também uma sensibilidade superior à da radiografia no estudo da doença de Legg-Calvé-Perthes, mostrando inicialmente diminuição da captação ântero-lateral da epífise do fémur e, após revascularização, aumento da captação na cabeça e no colo do fémur[1].

7. Patologias articulares

Após a introdução da cintigrafia com fosfato de Tc 99m para obter imagens do osso, esta técnica começou a ser também aplicada para estudo das articulações. Em patologia articular inflamatória aumenta a osteogénese no osso periarticular e a vascularização da sinovial, o que leva a um aumento da captação do radiofármaco no osso adjacente à artrite[1].

O Tc 99m, como pertecnetato ou albumina aspertecnada, são captados pela sinovial. Pode utilizar-se no exame de doentes com artrite reumatóide, gota úrica, artropatia hemofílica, artrite tuberculosa, osteoartrose com sinovite e artrite post-traumática, havendo uma boa correlação clínico-cintigráfica em todas estas artropatias[14]. A cintigrafia articular, apesar de ser o método de imagem mais sensível para doença activa[1], não indica a etiologia da lesão, sendo a expressão do aumento de fluxo sanguíneo e de permeabilidade capilar da membrana sinovial comum às artrites; no entanto, informa-nos acerca do padrão, grau e extensão do atingimento articular[15].

8. Patologias de tecidos moles

Várias lesões de tecidos moles podem captar radiofármaco. Para identificar a causa da captação, é importante correlacionar a imagem da cintigrafia com a radiografia da região afectada (por exemplo, pode ser evidente uma calcificação dos tecidos moles). A cintigrafia da medula óssea

usando Tc 99m ligado a um colóide, que é captado pelas células do sistema monócito-macrofágico da medula, revela captação em osso ectópico apenas quando este tem medula, o que indica a sua maturidade[1].

Endereço para correspondência

Margarida Cruz
Hospital de Egas Moniz
Unidade de Reumatologia
R. Junqueira, 126. 1300 Lisboa
Tel.: 213 650 335
Fax: 213 627 296
Email: reuma.egas@mail.telepac.pt

Referências Bibliográficas

1. Naomi Alazraki. Radionuclide Techniques. In Donald Resnik. Bone and Joint Imaging 1989. W. B. Saunders Company Philadelphia; 185-198
2. M. J. K. De Roo, P. Kestelijn, J. C. Mulier. «A Critical Study of the Contribution of Bone Scintigraphy to Diagnosis in Orthopedic Conditions». Acta Orthop Belg. 1969; 35(2): 472-486
3. J. Laurin, P. Acquaviva, G. Kaphan. « Dinamic Bone Scintigraphy in Osteoarticular Pathology ». Presse Med. 1986; 15(25): 1187-1190
4. M. Wioland. "Bone Tomoscintigraphy in Osteoarticular Pathology". Ann Radiol (Paris) 1997; 40(1) : 49-50
5. M. P. M. Stokkel, R. A. V. Olmos, C. A. Hoefnagel, D. J. Richel. "Tumor and Therapy Associated Abnormal Changes on Bone Scintigraphy: Old and New Phenomena". Clin Nucl Med.1993; 18(10): 821-828
6. A. Gaucher, P. Pere, D. Ethgen, A. Bertrand, B. Bannwarth. « Study of Osteoarticular Infections. Sequential Scintigraphy with Gallium-67 Citrate and Technetium Complexes". Presse Med. 1983; 12(14): 898
7. P. Chevalley, J. Garcia. « Imaging of Infectious Sacroiliitis ». J. Radiol. 1991; 72(1): 1-10
8. C. G. Salomon, A. Ali, E. W. Fordham. "Bone Scintigraphy in Tuberculous Sacroiliitis". Clin Nucl Med. 1986; 11(6): 407-408
9. W. Y. Lin, S. J. Wang, K. W. Cheng, Y. Y. Shen, S. P. Changlai. "Diagnostic Value of Bone and Ga-67 Imaging in Skeletal Tuberculosis". Clin Nucl Med. 1998; 23(11): 743-746
10. D. T. Boumpas, F. Vieras, E. Acio, P. K. Rohatgi. "Skeletal Tuberculosis Resembling Metastatic Disease on Bone Scintigraphy". J. Nucl Med. 1987; 28(9): 1507-1509
11. R. J. Rust, H. M. Park, J. M. Robb. "Skeletal Scintigraphy in Miliary Tuberculosis: Photopenia After Treatment". AJR Am J Roentgenol 1981; 137(4): 877-879
12. M. M. Madkour, H. S. Sharif, M. Y. Abed, M. A. Al-Fayez. "Osteoarticular Brucelosis: Results of Bone Scintigraphy in 140 Patients". AJR Am J Roentgenol. 1988; 150(5): 1101-1105
13. M. Cordero-Sánchez, S. Alvarez-Ruiz, J. López--Ochoa, J. R. Garcia-Talavera. "Scintigraphic Evaluation of Lumbosacral Pain in Brucelosis". Arthritis Rheum. 1990; 33(7): 1052-1055
14. R. Masi, C. Pieroni, G. Cappelli, G. Morandi. «Joint Scan with Radiotechnetium». J Nucl Biol Med. 1971; 15(2): 63-65

Boletim de Assinatura

Assinatura anual (2001): 3.000$00 Assinar: q Renovar: q

Nome _____

Morada _____

Localidade _____ C. Postal _____

Telef _____ Cheque / Vale Postal _____

Enviar para: Medfarma - Edições Médicas, Lda
Av. José Gomes Ferreira, II - 4.° Escrit. 41 Edif. Atlas II - Miraflores - 1495-139 Algés

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

OMBRO DOLOROSO

Maria João Salvador
José António P. Silva

Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A dor do ombro é causa frequente de consulta em Medicina Geral e Reumatologia ambulatória. A complexidade da anatomia local e das funções executadas pelo ombro tornam o diagnóstico preciso muito exigente sob o ponto de vista semiológico. O rigor de avaliação é, contudo, premiado por uma eficácia terapêutica extremamente compensadora, tanto para o doente como para o Médico. O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão pragmática sobre o tema, incluindo métodos de diagnóstico e tratamento, visando contribuir para a melhor orientação destas condições tão vulgares entre nós.

Palavras-chave: Omalgia; ombro doloroso; observação do ombro.

ABSTRACT

Shoulder pain is a common reason for Medical consultation, both in General Practice and ambulatory rheumatology. The complexity of local anatomy and functions makes the precise diagnosis quite requiring from the clinical evaluation point of view. Precise evaluation is, however, compensated by a very rewarding treatment efficacy, for both patient and physician. In this paper, we present a pragmatic review of this topic, including means of diagnosis and treatment, as a contribution for an improved approach to these common conditions.

Key-words: Shoulder pain and evaluation

OMBRO DOLOROSO

Maria João Salvador*
José António P. Silva*

A omalgia (dor do ombro) é um causa comum de consulta médica de ambulatório, especialmente em Clínica Geral, que observa em primeira mão cerca de 95% destes doentes[1]. Atinge, cumulativamente, cerca de 10% de toda a população em alguma fase da vida[1]. Num inquérito realizado a 312 pessoas consecutivamente observadas numa consulta de clínica geral, cerca de 50% referenciaram ter ombro doloroso, embora esta percentagem variasse consoante a pergunta era referenciada especificamente ao ombro, na zona envolvente, zona adjacente do tronco, etc.[2].

Numa análise retrospectiva da consulta de Reumatologia do Hospital Militar em Lisboa e de clínica privada[3], de 5680 doentes observados, 468 tinham ombro doloroso (8%), predominando o sexo feminino (65%), sendo que as actividades profissionais mais referenciadas foram as domésticas (41%). A duração das queixas à data da consulta variou entre 2 meses (46%) e superior a 12 meses (24%), tendo surgido de forma subaguda ou crónica em 85% dos casos. A dor era unilateral em 84% dos casos.

Esta dor pode muitas vezes ser intensa e levar a perturbações do sono e considerável limitação funcional. Procedemos neste texto a uma breve revisão das patologias implicadas, métodos de diagnóstico e tratamento.

Anatomia funcional do ombro

A exploração semiológica adequada do ombro é impossível sem um conhecimento razoável da sua anatomia funcional. O ombro é constituído por um grupo de articulações e estruturas de apoio (a cintura escapular) que, em conjunto, o tornam a estrutura articular mais móvel do corpo (enartrose). É composto pelas articulações gleno--umeral, acrómio-clavicular, esterno-clavicular e escapulo-torácica. O deslizamento das estruturas ósseas, musculares e tendinosas é facilitado pelas bolsas serosas sub-acrómio-deltóideia e escápulo-omo-torácica. Estas bursas não comunicam com a articulação excepto se houver ruptura tendinosa.

As articulações são estabilizadas pelos músculos, tendões, ligamentos, debrum glenoideu e cápsula articular (Fig. 1). A extraordinária mobilidade do ombro resulta em prejuízo da estabilidade articular. Daqui resulta uma tensão adicional sobre as estruturas periarticulares (ligamentos, tendões e cápsula), que assim ficam sujeitas a

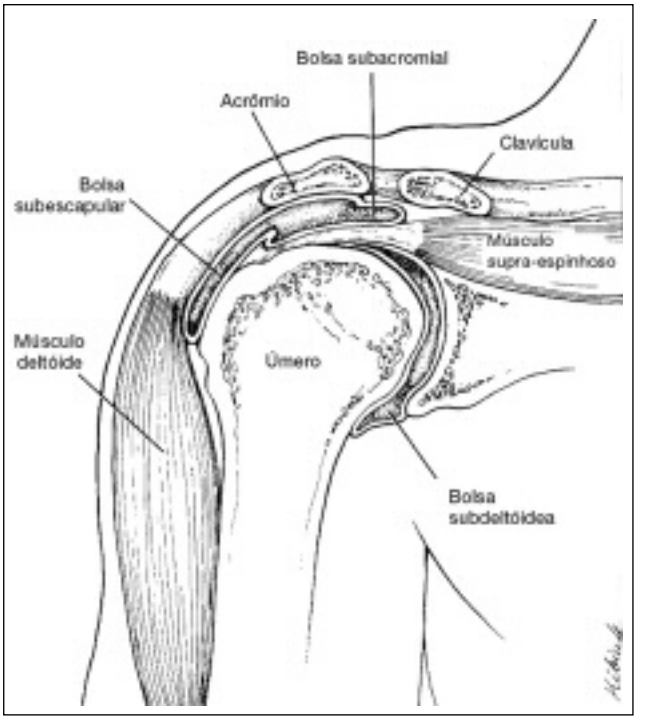


Figura 1. Anatomia do ombro.

* Adaptado de Manual Fotográfico de testes ortopédicos e neurológicos de Joseph Cipriano.

* Interna de Reumatologia
**Assistente de Reumatologia e Professor da Universidade de Coimbra

maior *stress* e risco de lesão.

Os músculos da cintura escapular podem dividir-se em grupos anatómicos:
1. Grupo muscular anterior: subclávio, pequeno peitoral e grande peitoral
2. Grupo muscular interno: grande dentado
3. Grupo muscular posterior: infra-escapular, supra-espinhoso, infra-espinhoso, pequeno redondo, grande redondo, grande dorsal
4. Grupo muscular externo: deltóide

Este conjunto muscular confere ao ombro uma extraordinária amplitude e variedade de movimentos:
a) Flexão (180º) – como músculos principais deste movimento temos a porção anterior do deltóide e o coraco-braquial, e como músculos acessórios o grande peitoral e o bicípite;
b) Extensão (40 a 70º) – realizada pelo grande dorsal, grande redondo e porção posterior do deltóide e, acessoriamente, pelo pequeno redondo e longa porção do tricípite;
c) Abdução (180º) – realizada principalmente pela porção média do deltóide e supra-espinhoso, e de forma acessória pelas porções anterior e posterior do deltóide e grande dentado;
d) Adução (30 a 50º) – o músculo principal é o grande peitoral e o acessório o grande redondo;
e) Rotação externa (70 a 80º) – essencialmente da responsabilidade do infra-espinhoso e pequeno redondo e de forma secundária pela porção posterior do deltóide;
f) Rotação interna (70 a 90º) – os músculos principais são o infra-escapular, grande peitoral, grande dorsal, grande redondo e o acessório a porção anterior do deltóide.

Pela importância que têm a nível da patologia do ombro salienta-se o conjunto conhecido como a coifa dos rotadores, que é constituído pelos tendões dos músculos supra-espinhoso, infra-espinhoso, pequeno redondo e infra-escapular, que se reúnem e inserem no úmero no troquiter e no troquino (infra-escapular).

Também importante sede de síndrome de ombro doloroso é o tendão da longa porção do músculo bicípede braquial que se insere no tubérculo supra-glenoideu da omoplata, atravessa o interior da articulação de onde sai, pelo espaço intertuberositário troquiter-troquino, envolvido por um prolongamento da membrana articular. Percorre a goteira bicipital do úmero e insere-se na face anterior do úmero (Fig. 1).

A inervação desta zona é feita por dois ramos do plexo braquial: o nervo supra-escapular e o circunflexo.

Causas de ombro doloroso

A esmagadora maioria das causas de ombro doloroso observadas em clínica corrente caem sob dois tipos principais[4,5]:

1. Periarticulares
- Tendinite da coifa dos rotadores (inflamatória, degenerativa, calcificada)
- Bursite sub-acrómio-deltoideia
- Tendinite da longa porção do bicípede braquial
- Periartrite não especificada

2. Articulares
- Artrite (Inflamatório, séptica, microcristalina)
- Artrose
- Capsulite adesiva

3. Dor referida:
- Dor de origem radicular
- Neoplasia do pulmão, pleurisia, pneumonia
- Pericardite, angina e enfarte do miocárdio
- Embolia pulmonar
- Doenças hepatobiliares e subfrénicas
- Doenças esplénicas

Naturalmente, o ombro pode ser ocasionalmente envolvido numa variedade de outras circunstâncias mais raras, tais como metástases e tumores primitivos, doença óssea de Paget, siringomielia, algoneurodistrofia, osteonecrose, etc. A sua abordagem ultrapassa o espírito pragmático que decidimos dar a este texto.

No ombro, mais do que em qualquer outra localização, a patologia periarticular predomina largamente em frequência sobre as outras causas. Uma dor isolada do ombro é, até prova contrária, de origem periarticular!

No estudo atrás referido[3] sobre 468 doentes com ombro doloroso, a origem da dor era periarticular em 72% dos casos, seguida de patologia degenerativa (26%). Da primeira situação a mais comum foi a tendinite da coifa dos rotadores (50,6%) seguida da bursite subacromial (10,4%) e capsulite adesiva (10,1%).

A tendinite da coifa dos rotadores deve-se

geralmente a conflito sub-acromial, isto é, compressão dos tendões entre a cabeça do úmero e tecto osteo-ligamentar acrómio-coracoideu. A bursite sub-acromio-deltóideia deve-se a traumatismo local, depósito de microcristais ou calcificação local, conectivites ou infecção local. É reconhecida a existência de um risco ocupacional, sendo o ombro das articulações mais atingidas. Para isso contribuem vários factores de risco, entre eles as posturas viciosas, cifose dorsal (a diminuição da mobilidade da coluna cervical e dorsal é um reconhecido factor de risco), trabalho manual repetitivo, trabalho com as mãos acima dos ombros, sobrecarga do trabalho, trabalho sob *stress*, existência prévia de patologia do ombro, traumatismo local prévio, etc..

A tendinite do bicipital surge geralmente associada à tendinite da coifa, mas pode surgir por *stress* repetitivo da zona (ex. transportar crianças).

A artrose do ombro é rara por não ser articulação de carga, mas pode, contudo, ocorrer associada a actividades físicas violentas, traumatismos, luxações recidivantes e, sobretudo, como manifestação de doenças metabólicas causais.

A capsulite adesiva surge, na maior parte das vezes, em consequência de traumatismo com estiramento. No entanto, pode ser secundária a patologia periarticular ou articular, tumores pulmonares, tuberculose pulmonar, isquémia coronária ou associar-se a diabetes.

Avaliação do ombro doloroso

O estabelecimento de um diagnóstico correcto depende fundamentalmente de um interrogatório e exame cuidados[6,7,8]. Os exames complementares dão auxílio muito limitado nestas circunstâncias.

Os elementos clínicos que permitem a distinção entre os três grandes grupos de causas acima delineados são sumarizados nos quadros I a III.

As diferenças acima indicadas são facilmente compreensíveis. Se admitirmos que um processo inflamatório ou degenerativo atinge a articulação gleno-umeral, é de esperar que a dor se faça sentir qualquer que seja o movimento executado pelo doente, já que em todos participa a articulação. Pelo contrário, se o processo inflamatório envolve apenas um tendão (p.ex. a coifa dos rotadores) só serão dolorosos os movimentos que envolvem essa estrutura sendo (relativamente) livres de dor os restantes. Assim, na tendinite da coifa dos rotadores, o doente refere dor especialmente quando afasta os braços do tronco ou os roda externamente, como, por exemplo, quando veste o casaco. A dor é ligeira ou nula na elevação anterior dos braços. O contrário sucede na tenosinovite da longa porção do bicípete, já que a flexão do antebraço e elevação anterior dos braços exige tensão deste músculo, mas não da coifa. Este conhecimento constitui a base para a execução de manobras específicas de exame objectivo que explicitamos abaixo.

Da mesma forma se explica que a mobilidade activa (feita pelo doente) seja muito mais dolorosa do que a passiva, em que o médico move o membro relaxado. A tensão colocada pelo movi-

Quadro I. Características de dor periarticular

Dor de predomínio nocturno
Dor com certos movimentos (mas não com todos)
Dor aumentada ao decúbito homolateral
Envolvimento (geralmente) isolado do ombro
Mobilidade passiva mantida
Mobilidade activa muito mais dolorosa que a passiva
Mobilidade activa dolorosa em certas direcções

Quadro II. Características de dor articular

Dor com vários (ou todos) movimentos do ombro
Envolvimento (habitual) de outras articulações
Mobilidade passiva diminuída várias direcções (mas não todas)
Mobilidade passiva tão dolorosa como a activa
Mobilidade dolorosa em várias direcções

Quadro III. Características de dor referida

Dor de ritmo variável (consoante patologia causal)
Ausência de relação com o movimento
Queixas extra-articulares sugestivas
Exame loco-regional normal

mento activo não existe se o doente estiver realmente relaxado durante a mobilização passiva. Desta forma, as estruturas tendinosas inflamadas doem menos. Já a articulação participa igualmente em ambos os tipos de movimento sendo igualmente dolorosos os movimentos activos e passivos no portador de patologia articular.

Pela mesma razão se observa que o doente com patologia periarticular tem limitação dolorosa da mobilidade em certas direcções (as que envolvem a estrutura afectada), mas não nas restantes. Se o sofrimento é articular todos os movimentos tendem a estar atingidos, ainda que desigualmente. Inclui-se nesta regra, a capsulite adesiva, já que a cápsula integra a articulação (apesar de constituída por tecidos moles) e a sua inflamação se comporta clinicamente como patologia articular. Nesta situação, a cápsula está inflamada, espessada e retraída sobre a articulação. Daqui resulta uma redução da mobilidade em todas as direcções, quer em movimento activo, quer passivo. A redução significativa da rotação interna é quase patognomónica de capsulite adesiva, já que é muito rara e tardia nas restantes situações. A normalidade do Rx auxilia o diagnóstico diferencial por contraposição à artropatia.

A dor periarticular apresenta, muitas vezes, predomínio nocturno, especialmente no decúbito homolateral, por resultar em pressão da estrutura inflamada. Esta característica é mais evidente na tendinite da coifa do que na da longa porção do bicípede. A dor articular terá um ritmo dependente da natureza da afecção: predomínio nocturno e matinal, aliviada com movimentos suaves nos processos inflamatórios e predomínio vespertino, dependente de movimentos, nos processos degenerativos.

De uma maneira geral o portador de patologia periarticular tem dor apenas em uma articulação. Não sendo impossível a sua associação fortuita com lesões periarticulares ou articulares de outra sede, esta não é a regra. Pelo contrário, o envolvimento isolado do ombro em patologia articular, quer inflamatória quer degenerativa, é excepcional. Nestes casos, quase sempre o atingimento do ombro faz parte de um contexto pluriarticular que evoca o diagnóstico.

A dor referida tem um carácter «surdo» e difuso. O doente não nota agravamento com os movimentos do ombro. O ritmo não é influenciado pelas actividades diárias, mas sim pelas que afectam a patologia causal: respiração, tosse, refeições, etc. O exame objectivo local é normal. O inquérito sistemático e o exame objectivo geral fazem o diagnóstico.

Concluído o interrogatório orientado, o exame objectivo deverá ser idealmente realizado de uma forma estruturada e sequencial.

Na nossa prática, o doente é examinado de pé, de frente para o Médico, que começa pela inspecção para apreciar a existência de tumefacção visível (rara) ou atrofias musculares. Pedimos de seguida ao doente para elevar os membros superiores em extensão e abdução até ao máximo, batendo as palmas sobre a cabeça.

Na presença de tendinite da coifa dos rotadores ou bursite subacromial, o doente refere dor num ângulo (habitual) entre os 60 e os 120º. Dor que surja só acima desse ângulo sugere patologia acromio-clavicular. A dor de origem articular é também sentida, mas o portador de lesão isolada da longa porção do bicípete faz o movimento sem dor.

De seguida pedimos ao doente, exemplificando, que eleve os braços estendidos, para a frente. A dor neste movimento sugere tenosinovite da longa porção do bicípete braquial ou patologia articular, sendo livre nos portadores de lesão da coifa ou da bursa subacromial.

Em qualquer destas circunstancias, o movimento, activo, pode estar limitado por dor.

O passo seguinte consiste em pedir ao doente que relaxe o membro completamente e deixe o Médico realizar os movimentos dolorosos. Se a dor é tão intensa como foi no movimento passivo e se persiste a limitação de mobilidade observada, o processo é quase seguramente articular. Se a dor é agora muito menos intensa e não existe limitação significativa de mobilidade, o processo é, provavelmente, de tendinite ou bursite.

Procedemos de seguida a manobras de provocação orientadas para a patologia sugerida pelos passos anteriores. Trata-se de pedir ao doente que execute os movimentos dolorosos, contra resistência oposta pelo examinador.

Na suspeita de tendinite da coifa dos rotadores ou bursite subacromial, colocamos os braços do doente em abdução a 90º, puxamo-los anteriormente a cerca de 30º e rodamos os polegares para baixo. Pede-se, então, ao doente para manter essa posição enquanto forçamos os braços para baixo apoiando no antebraço (Figura 2) – manobra de Jobe. Na presença de qualquer daquelas lesões o doente sente uma dor, geralmente intensa sobre

Figura 2. Manobra de Jobe

Figura 3. Teste de Yocum

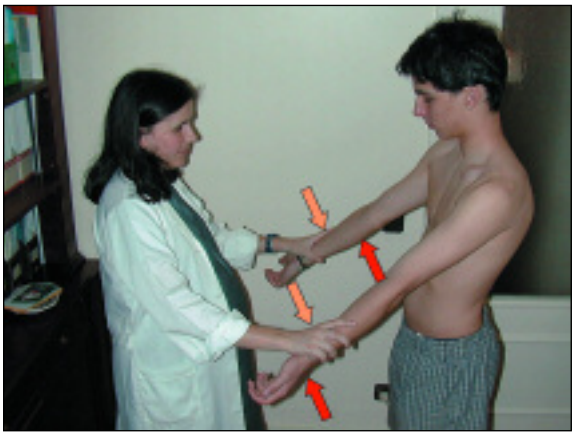


Figura 4. *Palm-up* teste

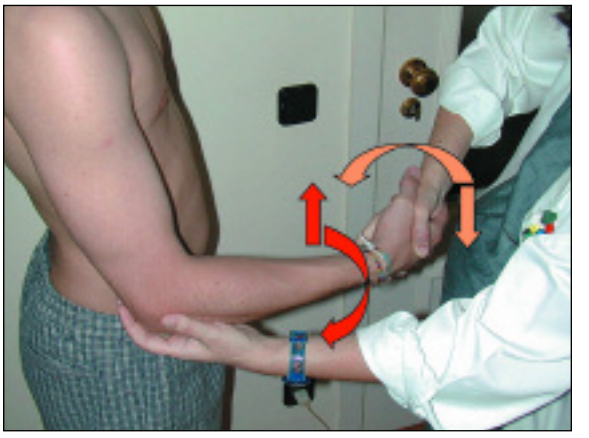


Figura 5. Manobra de Yergason

o ombro afectado, sendo frequentemente incapaz de resistir. Se houver ruptura completa da coifa o doente não é capaz de fazer abdução do braço ou de manter esta posição.

A presença de tendinite da coifa ou bursite subacromial é reforçada pela manobra exemplificada na Figura 3 – teste de Yocum. O doente coloca a mão do lado doente sobre o ombro contralateral. O cotovelo é levado à altura do ombros. O doente tenta manter a posição enquanto o Médico força o cotovelo para baixo. A manobra é positiva se o doente sentir dor no ombro. O estudo destas patologias é completado por palpação directa do tendão e bursa, imediatamente para fora e abaixo do bordo externo do acrómio.

A tenosinovite da longa porção do bicípete braquial é explicitada pelo *«palms up test»*: pede-se ao doente que eleve os braços, em extensão do cotovelo, à frente do tronco a cerca de 45º, mantendo esta posição enquanto o Médico força as palmas das mãos para baixo (Figura 4). O teste é positivo se o doente referir dor na face anterior do ombro.

Noutra manobra, a de Yergason (Figura 5), o doente flecte o cotovelo a 45º. O Médico segura a sua mão em posição neutra e resiste enquanto o doente tenta flectir o cotovelo e rodar a mão para supinação. A dor na face anterior do ombro revela a presença de tenosinovite da longa porção do bicípete braquial, hipótese reforçada por dor à palpação directa da goteira bicipital na face anterior do terço superior do úmero.

Meios auxiliares de diagnóstico

Os exames complementares dão, em regra, contributo limitado ao diagnóstico diferencial.

A radiografia clássica é particularmente produtiva na patologia articular, em que apresenta características idênticas às observadas com igual patologia noutras localizações: perda de espaço articular, associada a esclerose subcondral e osteófitos em caso de artrose. Nas artrites do ombro, a diminuição da entrelinha articular é acompanhada de osteopenia e, por vezes, erosões periarticulares.

A capsulite adesiva é melhor demonstrada por artrografia que revela a retracção da capsula sobre as estruturas ósseas.

A suspeita de patologia periarticular torna mais indicado o recurso à ecografia, que permite identificar a estrutura afectada, detectar a presença de ruptura tendinosa e guiar a recolha de líquido para análise, por exemplo em bursites. Note-se, contudo, que a produtividade desta técnica está profundamente dependente da experiência de quem a executa, podendo, na sua ausência, estar associada a elevado número de falsos negativos e positivos. A radiografia simples mostrará, em alguns casos, a presença de calcificação dos tendões ou bursas e, por vezes, irregularidade da superfície de inserção da coifa no troquíter. A presença destes achados traduz cronicidade do processo e indicia maior resistência à terapêutica, mas não é indispensável ao diagnóstico.

Tomografia axial computorizada e ressonância magnética podem trazer contributos adicionais, mas somos de opinião que o recurso a estas técnicas só se justifica quando se coloca a hipótese de cirurgia, num âmbito de consulta especializada.

A realização de artrocentese e exame do líquido articular é mandatória nos casos de monoartrite do ombro. Exames laboratoriais como hemograma, VS, uricemia, pesquisa de factor reumatóide são, naturalmente, integradas, de acordo com o contexto de diagnóstico diferencial em causa.

Orientação terapêutica

O tratamento adequado das situações de ombro doloroso exige, naturalmente, um diagnóstico correcto.

Nas situações periarticulares deve promover-se o repouso da estrutura afectada e evicção dos movimentos e esforços que despertam dor. A dor pode ser aliviada por analgésicos e anti-inflamatórios. Aconselhamos, geralmente, o doente a fazer uma terapêutica regular, em dose adequada por um período de 2 a 4 semanas, na tentativa de eliminar o processo inflamatório. Este objectivo pode ser reforçado pela aplicação regular de AINE tópico, antecedida do aquecimento local por saco de água quente. A fisioterapia pode dar ajuda decisiva nos casos renitentes a medidas simples.

O doente deve ser instruído quanto às actividades de risco e meios de as evitar. Por exemplo, se o doente com tendinite da coifa ou bursite sub-acromial tem que trabalhar frequentemente com os braços elevados, poderá fazê-lo sobre um estrado, de forma a manter os braços abaixo do nível dos ombros. Esta medida ajuda a combater a tendência à recorrência, comum nestas situações.

As infiltrações locais são extremamente úteis neste tipo de patologia, devendo ser aplicadas quando as medidas anteriores falham. Nalgumas situações de diagnóstico mais complexo, a infiltração de anestésico local pode ser decisiva no esclarecimento da situação. Note-se, contudo, que a infiltração exige experiência e conhecimento adequado da técnica, sob risco de ser mais nefasta que produtiva. O Médico que não conhece a técnica deve abster-se de a praticar, orientando o doente para o especialista.

Quando as lesões periarticulares se mostram resistentes a estas medidas ou recorrem com frequência, e são incapacitantes, deve colocar-se a hipótese de abordagem cirúrgica por ortopedista experiente em ombro.

A artrose do ombro, deve ser sempre vista como atípica, procedendo-se a uma investigação apropriada de eventuais causas traumáticas ou metabólicas. Fora de circunstâncias muito especiais, de trabalho muito exigente sobre o ombro, quase sempre a artrose desta localização está associada a condições favorecedoras de calcificação da cartilagem e outros tecidos moles, que importa explorar, eventualmente no contexto de consulta especializada.

Em caso de artrite, a orientação é semelhante à de outras localizações. O contexto clínico pode facilitar o diagnóstico se estiverem envolvidas outras articulações. Em face de monoartrite as hipótese de artrite séptica e microcristalina merecem destaque e justificam, por si só, uma consulta especializada urgente, já que o atraso no

tratamento adequado pode levar a sequelas significativas e irrecuperáveis. Na nossa opinião, todo o caso de artrite deve ser orientado para consulta especializada logo que possível.

Na capsulite adesiva deve-se despistar uma eventual causa predisponente e adoptar um programa de exercícios adequado e persistente, em centro experiente. A recuperação integral da mobilidade pode levar um a dois anos e exige, por vezes, manipulação da articulação sob anestesia para libertação de aderências. Na presença de dor intensa, pode ser administrada uma infiltração intra-articular.

Em 1990, o *Dutch College of General Practitioners* editou *guidelines* nacionais para o diagnóstico e tratamento do ombro doloroso (cit. in 1). Resumimos aqui as principais recomendações, já depois de revistas em 1999:

– Se o diagnóstico não é claro, espere durante 2 semanas pelo evoluir do quadro, podendo administrar-se paracetamol para alívio da dor (até 3g dia). Aconselhe o doente a manter-se activo embora evitando movimentos dolorosos;
– Se não melhorar então administrar ibuprofeno (até 1600 mg dia), naproxeno (até 750 mg dia) ou diclofenac (até 200mg dia) durante 2 a 4 semanas;
– se persistir dor, com rotação externa glenohumeral muito limitada, então administrar infiltração intra-articular de corticosteroide (até um máximo de 3);
– se houver dor com a abdução (sugestivo de patologia da coifa ou bursite) então ministrar infiltração subacromial de lidocaína ou corticosteróide (até um máximo de 3);
– a fisioterapia está indicada em doentes com ombro doloroso há mais de 6 semanas com limitação marcada das actividades diárias.

A tentação pela aplicação precoce de infiltração é grande. Note-se, contudo, que muitos estudos não encontraram diferenças significativas entre o tratamento com as várias formas descritas no que diz respeito à dor e função, em doentes não seleccionados. Num estudo efectuado na Califórnia pelo grupo de Michelle Petri, apreciaram-se o tratamento com naproxeno oral, injecção de triamcinolona, os dois associados e placebo, em doentes com suspeita de tendinite da coifa. Os autores verificaram melhoria com uso dos medicamentos em relação ao placebo, sem contudo haver diferença entre a terapêutica combinada e a triamcinolona isolada. Esta é superior ao naproxeno em termos de alívio da dor e avaliação clínica geral, mas não em relação à abdução activa e limitação funcional[9]. O principal determinante do sucesso terapêutico foi o estado clínico antes do tratamento.

Noutro estudo efectuado em Cambridge por Adebajo et al, os resultados obtidos com o uso de diclofenac (150mg dia) e com infiltração local de tendinites da coifa dos rotadores foi semelhante no que diz respeito ao alívio da dor, melhoria da abdução e da limitação funcional[10].

Em relação aos efeitos secundários estes são raros. Com os AINES podem ocorrer sintomas gastrointestinais, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, insuficiência renal, hepatite, broncoespasmo, que devem vigiar-se e prevenir. São, contudo, benéficos neste grupo de patologias, embora o seu papel a longo prazo e na prevenção de recidivas não esteja demonstrado[1].

Com as infiltrações podem ocorrer, devido à injecção em si, atrofia dérmica no ponto de injecção, artrite bacteriana, hemartrose e tromboflebites. São ocorrências excepcionais quando a técnica é realizadas por médicos experientes. Os efeitos metabólicos sistémicos são negligenciáveis.

As injecções repetidas nos tendões ou na mesma articulação podem conduzir a laxidez ligamentar, instabilidade articular, calcificação ou ruptura dos tendões ou da cápsula. São muito úteis no alívio sintomático, mas o seu papel a longo prazo, na prevenção de recidivas, está ainda por definir.

Em certos casos há necessidade de recorrer à cirurgia, que pode ser por artroscopia (extracção de calcificação, bursectomia, descompressiva, rupturas agudas e pequenas da coifa, desbridamento do debrum glenoideu, luxação recidivante) não tendo os riscos de uma cirurgia aberta, que no entanto é necessária em casos mais graves (rupturas grandes da coifa)[11].

Nalgumas situações, como a artrose pós-traumática, necrose asséptica, artrite reumatóide, fractura cominutiva do idoso, impõe-se recorrer a artroplastia do ombro.

O prognóstico deste grupo de patologias é muito variável e difícil de estabelecer. Cerca de 23% dos casos resolvem ao fim de 6 meses, mas 50% persistem ao fim de 1 ano[1]. O prognóstico é mais favorável se houver história de um pequeno

traumatismo antes do aparecimento dos sintomas, formas de apresentação precoces, excesso de uso da articulação, aparecimento agudo de sintomas, VS elevada, uso escasso de medicação. Têm pior prognóstico os casos em que se observa uma dor severa como apresentação inicial, outros episódios semelhantes anteriores, restrição marcada da abdução passiva. O prognóstico também é mau em doentes com diabetes mellitus, dor cervical concomitante, espondilartrose cervical e sintomas radiculares, idade avançada, envolvimento do lado dominante, baixa médica. É de salientar que os factores psicológicos, nomeadamente a depressão, tendem a prolongar as queixas e incapacidade destes doentes[1].

Endereço para correspondência

Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
3000-075 Coimbra
Fax: 239 400 491
e-mail: reuma@huc.min-saude

Referências Bibliográficas

1. Van der Heijden G J M G. Shoulder disorders: a state-of-the-art review. In Croft P, Brooks P M, eds.: Regional Musculoskeletel Pain. Baillière's Clin Rheumatol 1999 , 13(2) : 287-309
2. Pope D P, Croft P R, Pritchard C M, Silman A J. Prevalence of shoulder pain in the community: the influence of case definition. Ann Rheum Dis 1997 ; 56:308-312
3. Faria F, Ramos N, Silva J B, Santos R A, Melo Gomes J A. Ombro doloroso em consulta externa de reumatologia. Acta Reumatológica Portuguesa 1996; 77:55-61
4. Coelho P C, Queiroz V, Monteiro J. Ombro doloroso. In Viana de Queiroz e colaboradores. Reumatologia Clínica. Lisboa: Lidel edições técnicas, 1996: 377-393
5. Reis C. Cervicobraquialgias, o seu diagnóstico diferencial. Cadernos do Generalista ; Vol. VI : 57, 1998, P.39-46
6. Williams J H, Holleman D R, and Simel D L. Measuring Shoulder Function with the Shoulder Pain and Disability Index. J Rheumatol 1995 ; 22:4 : 727-732
7. Van der Windt D W M, Van der Heijden G M G, Winter A F, Koes B W, Devillé W, Bouter L M . The responsiveness of the Shoulder Disability Questionnaire. Ann Rheum Dis 1998; 57: 82-87
8. Croft P. Measuring up to shoulder pain. Ann Rheum Dis 1998; 57: 65-66
9. Petri M, Dobrow R, Neiman R, Whiting-O'Keefe Q, and Seaman W E. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled study of the Treatment of the Painful Shoulder. Arthritis Rheum September 1987; Vol. 30, nº 9: 1040-1045
10. Adebajo A O, Nash P, and Hazleman B L . A Prospective Double Blind Dummy Placebo Controlled Study Comparing Triamcinolone Hexacetonide Injection with Oral Diclofenac 50 mg TDS in Pacients with Rotator Cuff Tendinitis . J Rheumatol 1990 ; 17:9 : 1207-1210
11. Turner-Stokes L. MRI and arthroscopy surgery: a combined breakthrough in the management of shoulder pain. Ann Rheum Dis 1996; 55: 405-406

■ **Jornadas de Reumatologia da Madeira**

Local e Data: Funchal, 4 e 5 de Outubro de 2001.

Informações: Ad Medic, Lda

Calçada de Arroios, 16C – Sala 3, 1000-027 Lisboa

Tel: 218 429 710 **Fax:** 218 429 719 **e-mail:** admedic@mail.telepac.pt

---

■ **Reunião Monotemática da S.P.R. Lúpus e Outras Doenças do Tecido Conjuntivo.**

Local e Data: Viseu, 4 de Outubro de 2001.

Informações: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD, 1000-154 Lisboa

Tel: 213 534 395 **Fax:** 213 159 780 **e-mail:** info@spreumatologia.pt

---

■ **Reunião de Outono da S.P.R.**

Local e Data: Caramulo, 5 a 7 de Outubro de 2001.

Informações: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD, 1000-154 Lisboa

Tel: 213 534 395 **Fax:** 213 159 780 **e-mail:** info@spreumatologia.pt

---

■ **IV Jornadas do Aparelho Locomotor do Hospital Conde de Bertiandos**

Local e Data: Ponte de Lima, Universidade Fernando Pessoa, 18 e 19 de Outubro de 2001.

Informações: Serviço de Reumatologia

Hospital Conde de Bertiandos, Largo Conde de Bertiandos.

4990 Ponte de Lima

Tel: 258 909 500 **Fax:** 258 909 501

■ **XXII Curso de Reumatologia**

Local e Data: Coimbra, HUC, 19 e 20 de Outubro de 2001.

Informações: Serviço de Medicina III e Reumatologia.

Hospitais da Universidade de Coimbra, 3000-075 Coimbra

Tel: 239 400 439 **Fax:** 239 400 491 **e-mail:** reuma@huc.min-saude.pt

---

■ **4º Forum de Apoio ao Doente Reumático**

Local e Data: Lisboa, 27 e 28 de Outubro de 2001

Informações: Liga Portuguesa contra as Doenças Reumáticas

Apartado 50030, 1701-001 Lisboa

Tel: 217 264 075 **Fax:** 217 264 078

■ **XVI Curso de Reumatologia para Clínicos Gerais**

Local e Data: Lisboa, Hotel Altis, 22 e 23 de Novembro de 2001.

Informações: Núcleo de Reumatologia

Hospital de Santa Maria. Av. Prof. Egas Moniz, 1600-190 Lisboa

Tel: 217 931 339 **e-mail:** nop50617@mail.telepac.pt

■ **IX Jornadas Internacionais do IPR**

Local e Data: Lisboa, Gare Marítima de Alcântara, 6 e 7 de Dezembro de 2001.

Informações: Instituto Português de Reumatologia

Rua da Beneficiência, 7, 1050-034 Lisboa

Tel: 217 935 821 **Fax:** 217 970 210

■ **XI Congresso Português de Reumatologia.**

Local e Data: Lisboa, 20 a 23 de Março de 2002

Informações: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD, 1000-154 Lisboa

Tel: 213 534 395 **Fax:** 213 159 780 **e-mail:** info@spreumatologia.pt

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

■ **Myopain 2001. 5th World Congress on Myofascial Pain and Fibromyalgia**

Local e Data: Portland, E.U.A., 9 a 13 de Setembro de 2001.

Informações: Continuing Medical Education, Dept 7980, Univ. of Texas

HSC, 7703 Floyd Curl Drive. San Antonio. Tx 78229-3900, USA.

Fax: 00.1.2105676964 **e-mail:** duncan@uthscsa.edu

■ **2nd International Conference on the Neuroendocrine Immune Bases of the Rheumatic Diseases**

Local e Data: Génova. Itália, 21 a 23 de Setembro de 2001.

Informações: Studio Viale von der Goltz

Via Goito, 26/7. 16122 Genoa. Italia.

Fax: 00.39.10.8318246 **e-mail:** viale@mbox.ulisse.it

■ **ASBMR 2001. 23rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research**

Local e Data: Phoenix, EUA, 12 a 16 de Outubro de 2001.

Informações: ASBMR. Suite 300.1200. 19th Street, NW

Washington DC 20036, USA

Fax: 00.1.2022234579 **e-mail:** asbmer@dc.sba.com

■ **ACR 2001. 65th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology**

Local e Data: S. Franscisco, CA, EUA, 11 a 15 de Novembro de 2001.

Informações: American College of Rheumatology

1800 Century Place, Suite 250

Atlanta, GA 30345-4300. USA

Fax: 00.1.4046333777 **e-mail:** ctodd-moffat@rheumatology.org

---

■ **IOF – World Congress of Osteoporosis**

Local e Data: Lisboa, 10 a 14 de Maio de 2001

Informações: International Osteoporosis Foundation

71, Cours Albert Thomas, 69447 Lyon, France.

Fax: 00.33. 47. 2369052 *ou* SPODOM **Fax:** 217786594

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

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

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

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

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

(para o biénio 2001-2002):

Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
3000-075 Coimbra

ou para a morada permanente:

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

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

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

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

a) Título (sem autores)
b) Resumo

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

c) Palavras-chave

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

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

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

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

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

– *Revista*

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

Nome da revista Ano; Volume: Páginas.

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

Quadros: Os quadros a inserir devem ser 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 assinaladas 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 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, sempre que possível, enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

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

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

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

Separatas: O primeiro autor de cada artigo receberá 10 cópias da revista respectiva. Caso desejem 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

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____
é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.
Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.
Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____
Nome (maiúsculas): _____
Assinatura: _____

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

The articles can be written in portuguese or in english.

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

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

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

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

All manuscripts must be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2001-2002):

Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
3000-075 Coimbra – Portugal.

or to the permanent address:
R. D. Estefânia, 177 -1° D
1000-154 Lisboa - Portugal.

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1
Title; authors's names and degrees; institutions represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

Page 2
a) Title (without authors)
b) Abstract

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

c) Keywords

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

Page 3 and following pages
The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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 issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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

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

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

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

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

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____