



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 5,25 €

Vol 27 • Nº3
Julho/Setembro 2002

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

Prof. Dr. José António P. Silva

Editores Associados (Associated Editors)

Dr. Carlos Vaz	Dr. ^a Manuela Costa
Dr. Fernando Saraiva	Dr. ^a Maria do Carmo Afonso
Dr. Herberto Jesus	Dr. Paulo Coelho

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

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

Administração e Edição

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

Redacção

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

Registo

Inscrita no I.C.S. com o n.^o 101.897

Depósito Legal: 86.955/95

ISSN: 0303-464X

Tiragem: 8.000 exemplares

Preço: 5,25 €

Direcção Comercial e

Serviços de Publicidade

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

Seleccção de Cor,

Fotolito e Montagem

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

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade: Publicação Trimestral



DIRECÇÃO

Presidente	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
GASTROENTEROLOGIA	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

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

Balço da direcção cessante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia 155

António Aroso Dias

LÍDERES DE OPINIÃO / OPINION LEADERS

Neuro-Behçet: a clinical exercise. 157

Margarida A. Oliveira, J. A. P. da Silva, Dolores Nour, M. C. Macário, A. Malcata, A. Porto, Aksel Siva, Hasan Yazici.

O envolvimento do sistema nervoso central em doenças reumatológicas multissistémicas coloca problemas clínicos de diagnóstico e terapêutica de alta complexidade. Muitas vezes as particularidades do doente individual não encontram paralelo na literatura. Nessas alturas é um privilégio ter a opinião pragmática de especialistas mundiais, como os professores Yazici e Siva.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Dor músculo-esquelética na criança e adolescente. 165

Musculo-skeletal pain in children and adolescents.

Maria Manuela Costa, Patrícia Nero, Edite Branco, Jaime C. Branco.

A dor músculo-esquelética em crianças tende a ser subvalorizada. Este estudo de grandes dimensões demonstra que se trata, entre nós, de um problema com elevada frequência cujas implicações no bem-estar e nos hábitos das crianças merece maior atenção.

Doença de Still do Adulto: manifestações, curso clínico e tratamento. 175

Adult Still's disease: clinical manifestations, course and treatment.

Graça Sequeira, Fernando Saraiva, Aurora Marques, José Carlos Romeu, Miranda Rosa, Teixeira da Costa, Viana de Queiroz.

A doença de Still do adulto pode apresentar considerável dificuldade diagnóstica e terapêutica. Sendo uma doença relativamente rara, a apresentação crítica e cuidada de uma casuística nacional importante representa um contributo valioso para a sua identificação precoce e orientação adequada.

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

Artrite reumatóide: factores de prognóstico e seguimento. 183

Rheumatoid arthritis: prognostic and follow-up factors.

Margarida Cruz; Jaime C. Branco.

A artrite reumatóide é uma doença sistémica potencialmente agressiva e incapacitante. O armamentário terapêutica de que dispomos actualmente é dotado de elevada eficácia mas também de consideráveis riscos de toxicidade e custo considerável. Desta forma, a apreciação crítica e fundamentada de factores de prognóstico e indicadores de actividade e progressão desempenha um papel crucial na selecção terapêutica e na garantia da adequação terapêutica. Uma revisão a não perder.

SUMÁRIO / CONTENTS

Vacinação em doentes reumáticos. 191

Vaccination in patients with rheumatic diseases.

Paula Araújo, Cândida Silva, Augusto Faustino, José António P. da Silva, Armando Malcata.

Muitas doenças reumáticas estão associadas a um risco considerável de infecção relacionado com a patologia da própria condição mórbida ou sua terapêutica. Por outro lado, algumas vacinas podem desencadear exacerbações de doenças autoimunes ou desencadear doença infecciosa no contexto de imunossupressão. Esta revisão oferece informação preciosa para esta escolha difícil.

REUMATOLOGIA EM CLÍNICA GERAL / RHEUMATOLOGY IN GENERAL PRACTICE

Radiografia das mãos: elementos típicos em artropatias comuns. 201

X-rays of the hands: typical aspects in common arthropathies.

Anabela Barcelos, Dolores Nour, José António P. Silva.

As mãos são frequentemente afectadas por uma variedade de artropatias. O tipo e distribuição de lesões radiológicas aqui observadas são indicadores extremamente úteis para o diagnóstico diferencial e avaliação em seguimento. Porque nem sempre os relatórios radiológicos são precisos, aqui tem o leitor uma oportunidade de melhorar, de forma simples, a sua acuidade diagnóstica.

AGENDA NACIONAL / NATIONAL AGENDA 211

AGENDA INTERNACIONAL / INTERNATIONAL AGENDA 213

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 215

BALANÇO DA DIRECÇÃO CESSANTE DA
SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

António Aroso Dias

Ao esfumar-se o tempo de gestão da actual Direcção da SPR fica a sensação que estes 2 anos (2000-2002), quase sem darmos por isso, fluíram rapidamente por entre os dedos das nossas mãos e dos objectivos inicialmente propostos, uns foram plenamente alcançados, mas outros ficaram ainda por realizar ou terminar.

Compete ao presidente de um órgão colegial assumir, embora de forma solidária, a responsabilidade pelos êxitos e inêxitos do respectivo mandato, uma vez que os resultados obtidos através das diversas competências delegadas não poderiam, naturalmente, ser uniformes.

Apesar do esforço conjunto efectuado pela SPR, Colégio de Reumatologia, Serviços de Reumatologia, Comissão da Década, Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas e pelas várias Associações de Doentes (e muito em particular pela ANDAR), é desolador constatar que após tantas promessas e meias certezas, a Rede Nacional Hospitalar de Reumatologia não tenha ainda sido implementada, embora esteja firmemente esperançado de que nunca estivemos tão próximos da sua concretização e da passagem de algumas Unidades de Reumatologia a Serviços autónomos e/ou a Departamentos do Aparelho Locomotor.

Outros planos menos conseguidos relacionam-se com a cronicamente adiada revisão dos estatutos, desta feita atrasada pela necessidade de previamente se regularizar fiscalmente a SPR e, paralelamente, tentar obter o estatuto de instituição de utilidade pública, ou seja, de isenção fiscal da SPR, processos extremamente importantes, mas naturalmente dispendiosos e morosos, embora todos se encontrem bem encaminhados e em fase adiantada de execução.

Na esteira de acções que têm vindo a ser desenvolvidas nos últimos anos para a valorização do

Reumatologista e da Reumatologia, demos mais alguns passos, mas ainda não foi desta, que conseguimos lançar uma grande campanha nacional através de propostas de trabalho elaboradas, necessariamente, por agências de publicidade (o repto continua lançado). No entanto, a visibilidade da Reumatologia aumentou notoriamente nestes últimos anos graças não só às várias iniciativas reumatológicas (médicas, de associações de doentes, etc), mas também à própria Indústria Farmacêutica através do lançamento no mercado de novas e promissoras armas terapêuticas.

O relançamento e dinamização do *Site* da SPR, do Boletim Informativo e a qualidade gráfica e científica da Acta Reumatológica Portuguesa constituem motivo de orgulho para todos nós.

As Reuniões Científicas organizadas pela SPR tiveram grande sucesso e um saldo económico-científico muito agradável, como aconteceu com a 1ª Reunião Monotemática sobre «Lúpus e Outras Conectivites» (Caramulo, 5/10/01) e sobretudo com o XI Congresso Português de Reumatologia (Pátio das Nações, 20 a 23 /03/02), esperando que o mesmo venha a acontecer na próxima Reunião Monotemática (2ª) sobre «Epidemiologia» (Caminha, 04/10/02).

De entre as muitas colaborações da SPR, não posso deixar de sublinhar a participação com a DGS na adaptação portuguesa da edição em inglês da OMS «Como Viver com o Reumatismo» e que foi distribuída por todas as ARSs..

Interessante e importante foi a colaboração e participação activa dos Reumatologistas Portugueses no Congresso EULAR 2002 (Estocolmo), mas muito mais relevante será a nossa intervenção no EULAR 2003 em Lisboa, através da participação na Comissão Organizadora Local, na Comissão Científica (4 reumatologistas portugueses) e, naturalmente, no próprio Congresso.

Extremamente positivo será o facto de passar-

*Presidente da SPR.

mos a dispôr a partir do início de Outubro próximo de «*guidelines*» nacionais para a utilização racional e vigilância das terapêuticas biológicas em Reumatologia, tarefa que o Grupo de Estudos sobre Artrite Reumatóide está a ultimar.

Apesar da utopia de alguns dos objectivos iniciais para serem implementados/executados na curta vigência desta ou de qualquer outra Direcção, nomeadamente a criação de um Secretariado Executivo da SPR, de um Gabinete de Imprensa, de uma nova (própria) Sede, etc, etc, estes projec-

tos não deixam de estar no horizonte de todos nós e daí a importância da continuidade programática geral da SPR que se tem vindo a verificar e que irá continuar, para já através do Prof. Doutor Jaime Branco e sua equipa, a quem desde já formulo votos dos maiores êxitos, para bem de todos e da Reumatologia Portuguesa em particular.

Para terminar, não posso deixar de enaltecer e testemunhar sentidamente o apreço e gratidão a todos que comigo, directa ou indirectamente, colaboraram nesta Direcção da S.P.R.



Bolsas da EULAR para estágios na Europa Inscrições gratuitas para Congressos EULAR

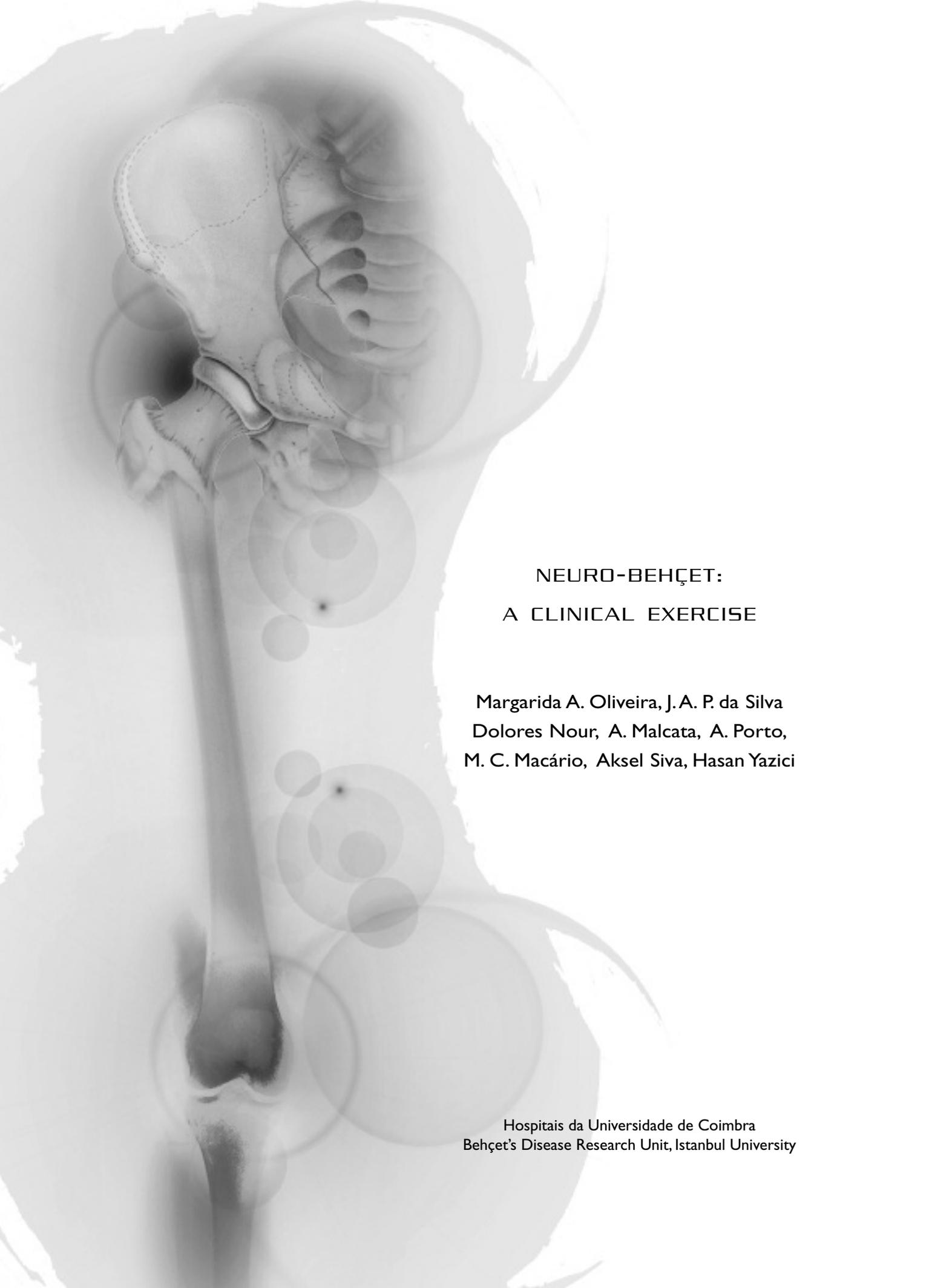
Estas bolsas são atribuídas anualmente a internos ou investigadores em Reumatologia, com menos de 35 anos de idade, que pretendam realizar estágios de 3 a 6 meses para treino clínico ou científico em unidades de Reumatologia europeias.

As candidaturas devem ser enviadas com:

- a) curriculum sumário do candidato;
- b) plano de trabalho;
- c) carta de aceitação do director da Unidade a visitar.

Médicos com menos de 35 anos que tenham trabalhos aceites para apresentação no Congresso anual da EULAR podem candidatar-se a inscrição gratuita.

Para mais informações visite o site da EULAR (www.eular.org).



**NEURO-BEHÇET:
A CLINICAL EXERCISE**

**Margarida A. Oliveira, J. A. P. da Silva
Dolores Nour, A. Malcata, A. Porto,
M. C. Macário, Aksel Siva, Hasan Yazici**

Hospitais da Universidade de Coimbra
Behçet's Disease Research Unit, Istanbul University

ABSTRACT

Behçet disease is a recurrent systemic vasculitis of unknown etiology, that involves vessels of nearly all sizes and types. Because of this, disease manifestations can occur at many sites throughout the body. Central nervous system (CNS) involvement may be parenchymal or nonparenchymal and has a global prevalence that ranges from 3% to 10%. Main signs of CNS involvement are pyramidal and those resulting from brain stem lesions. Aseptic meningitis, mental changes, sphincter disturbances, pseudobulbar syndrome, and deep sensory abnormalities may be seen. Analysis of cerebrospinal fluid, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single-photon emission computed tomography (SPECT) and brain angiography offer assistance in the diagnosis. The course of disease can be primary progressive, secondary progressive or have a relapsing-remitting profile.

Boluses of methylprednisolone for three days followed by cyclophosphamide are the treatment of choice.

This paper discusses these aspects of neuro-Behçet on the basis of complex clinical case.

Key-words: Behçet's disease; Neuro-Behçet.

RESUMO

A Doença de Behçet consiste numa vasculite sistémica recorrente de etiologia desconhecida que envolve vasos de quase todos os tamanhos e tipos. Por este motivo, as manifestações da doença podem afectar múltiplos órgãos e sistemas. O envolvimento do sistema nervoso central pode ser parenquimatoso ou não-parenquimatoso e tem uma prevalência de 3 a 10%. Os principais sintomas são de tipo piramidal e ainda os que resultam do atingimento do tronco cerebral. Meningite asséptica, alterações mentais, distúrbios dos esfíncteres, síndrome pseudo-bulbar e anormalidades sensoriais profundas podem também ocorrer. A análise do líquido cefalo-raquídeo, ressonância magnética nuclear, o SPECT (single-photon emission computed tomography) e a angiografia cerebral são instrumentos úteis no diagnóstico. O curso da doença pode ser progressivo (primário e secundário) ou assumir um padrão com remissões e agravamentos.

Bólus de metilprednisolona por 3 dias, seguidos de ciclofosfamida constituem, actualmente, o tratamento de escolha.

Este trabalho aborda estes e outros problemas de Neuro-Behçet, tomando como base a discussão de um caso clínico complexo.

NEURO-BEHÇET: A CLINICAL EXERCISE

Margarida A Oliveira*, J. A. P. da Silva*, Dolores Nour*,
A. Malcata*, A. Porto*, M. C. Macário**, Aksel Siva**, Hasan Yazici***

Introduction

Behcet's disease, first described in 1937 by Hulusi Behcet, a Turkish dermatologist, is a multisystemic vasculitis, of unknown etiology, which involves blood vessels of different types and sizes, with a recurrent course. Prevalence is higher in Mediterranean countries, the Middle East and Eastern Asia, particularly Japan (along the ancient «silk road»). Males are more frequently affected. The mean age of onset ranges from 20-35 years, although cases have been described with an onset from 1 to 80 years of age^{1,2,3}. The role of the HLA B51 in this disease has been extensively studied in the last few years, and it has been reported that the allele HLA-B5101 was found in 72% of the patients in which it seems to predispose to a more severe prognosis, particularly in males⁴. Despite the predisposition to Behcet's disease conferred by HLA-B51, familial cases are not the rule, consisting only about 5% of cases. Studies by Yazici et al⁵ show that an earlier onset is associated with a worse prognosis. Males develop severe ocular disease more frequently whereas females present more commonly with erythema nodosum.

The International Study Group Criteria (ISG criteria) for Behcet's Disease, are presented in Table 1⁶. They have a sensitivity of 91% and a specificity of 96%⁷.

– **Oral ulcerations** are usually painful, of variable size, affecting the lips, tongue, gingiva and cheeks. They usually heal after 2 to 10 days, without scarring, but are typically recurrent.

– **Genital ulcerations** are more specific of the condition and leave a scar upon healing.

* Serviço de Medicina III/Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra – Portugal

** Serviço de Neurologia – Hospitais da Universidade de Coimbra – Portugal

*** Behcet's Disease Research Unit – Istanbul University – Turkey

Table 1. International Study Group Criteria for Behcet's Disease^{1,2,6}.

1. Recurrent oral ulceration: minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulceration observed by physician or patient, which recurred at least 3 times in one 12-month period

Plus 2 of:

2. Recurrent genital ulceration: aphthous ulceration or scarring, observed by physician or patient

3. Eye lesions: anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in vitreous on slit-lamp examination; or retinal vasculitis observed by an ophthalmologist

4. Skin lesions: erythema nodosum observed by physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions; or acneiform nodules observed by physician in postadolescent patients not on corticosteroid therapy.

5. Positive pathergy test: read by physician at 24-48 hr

– **Ocular involvement** represents one of the most serious manifestations as it is frequently associated with severe sequelae including blindness. Ophthalmologic manifestations include acute iridocyclitis, cataracts, glaucoma and posterior segment involvement with retinal vasculitis, vitritis, panuveitis, retinal edema and retinal detachment, arterial and venous occlusion and cytoid macular degeneration.

Ocular involvement is bilateral in about 80% of the cases and occurs more frequently in males. It is usually associated with disease flares but seldomly occurs as presenting feature.

– Regarding cutaneous manifestations, the most frequent ones are papulopustular lesions, and erythema nodosum like lesions, superficial thrombophlebitis (usually clinically difficult to tell

from erythema nodosum like lesions) as well as macular eruptions and dermographism. Less frequently, purpura, bullae and digital necrotizing vasculitis can be observed.

– The **pathergy test** elicits a nonspecific cutaneous hyperreactivity: a sterile 20 gauge needle is inserted to 1cm depth in the anterior surface of the forearm, then is revolved and taken back. The procedure can be repeated at three different sites and the result is read at 24 to 48 hours: the test is considered positive if an aseptic papule or pustule has been produced^{1,2}. Yazici et al. proposed the utilization of a solution of monosodium urate to precipitate the pathergy reaction (2,8).

The result of this test depends on the population studied and the size of the needle. Only 40 to 50% of Behçet's patients will present with a positive pathergy test. False positives can be observed in seronegative spondylarthropaties and in chronic myelogenous leukemia after IFN a treatment¹.

– **Arthralgia and arthritis** affect preferentially large joints of lower extremities, but any joint can be involved including the sacroiliac. The pattern is usually subacute, intermittent and not deforming. Erosions are rarely seen, but radiological evidence of bone proliferation is relatively common at tendon and ligament insertions.

– **Vascular inflammation** is commonly heralded by venous and arterial thrombosis. A recent review of the literature by Bartlett et al^{2,9} shows that venous manifestations occur in about 33% of the patients. Arterial aneurysms are seen in about 7% of the cases. The abdominal aorta is the most common site of arterial inflammation, followed by the femoral and pulmonary arteries.

– **Gastrointestinal symptoms** are present in up to 50% of the patients. They include diarrhea, abdominal pain, and hemorrhage. The most frequent lesions are ulcers, affecting any section of the GI tract. They are frequently large and deep with a considerable tendency to perforation^{1,2,10}. Differential diagnosis with inflammatory bowel diseases is mandatory.

– **Lung manifestations** are mainly due to vasculitis, leading to thrombosis or aneurysm formation. Multiple pulmonary aneurysms can cause massive hemoptysis, a medical emergency, that can be fatal in 40 to 80% of the cases. Hemoptysis, recurrent dry cough, fever, dyspnea and pleuritic chest pain, are the cardinal signs of pulmonary involvement. Radiological findings include pleu-

ral effusions, diffuse infiltrates and nodular opacities^{1,2,10,11}.

– **Heart involvement** may consist of granulomatous endocarditis, recurring ventricular arrhythmias, myocarditis and pericarditis, valvular regurgitation and coronary arteritis. The heart is affected in 5 to 10% of the patients^{1,11-14}.

– **Less common manifestations** includes epididymitis, (with a prevalence of 4 to 11%, in different series), acute glomerulonephritis, IgA nephropathy, renal vein thrombosis, and secondary amiloidosis, described in 2% of the patients. Sometimes lymph nodules enlargement can be the presenting sign, suggesting lymphoproliferative disease^{1,2,10}.

Neurologic involvement: Neuro-Bechet's.

Central nervous system (CNS) involvement has a prevalence that ranges from 3 to 10%, and represent the first manifestation of the disease in about 5% of the patients. Males are more commonly affected than females^{1,2}, and typically have more severe manifestations¹⁵. CNS disease is associated with considerable mortality².

Symptoms have a subacute onset in about 50% of the cases.

Pyramidal signs are the most common⁴; they usually cause spastic paralysis or paresia, Babinski sign, clonus and speech disturbance. Other clinical manifestations consist of cranial nerves paresis (paresis of the III and VI cranial nerves is not uncommon), aseptic meningitis, cerebellar and sensory signs and symptoms, headaches, increased intracranial pressure and focal motor deficits, that may progress to hemi or paraparesia. Peripheral neuropathy and isolated cerebellar involvement are distinctly rare in Behçet's¹⁵. Some authors refer that up to 30% of these patients present psychiatric manifestations including confusion, hallucinations and agitation¹.

A recent review of 200 patients (155 men, 45 women) with CNS involvement found that parenchymal involvement was more frequent than nonparenchymal (19%). 51% of the patients within parenchymal involvement group had brainstem involvement, 19% isolated pyramidal signs, 15% hemispheric involvement, and 14% spinal cord involvement^{16,17}.

Poor prognosis was found in patients with parenchymal involvement, especially brainstem involvement, in those with abnormal cerebrospinal fluid (CSF) analysis (elevated protein levels,

and/or pleocytosis), and in those who have two or more attacks, who were dependent at admittance, who relapse during steroid tapering and in those who have a progressive course (primary or secondary).

In another series of 50 patients¹⁸ adverse prognostic factors include: young age of onset, brainstem involvement, high frequency of relapses and the presence of CSF abnormalities.

As it was referred before in Behçet's disease there is a systemic vasculopathy and a tendency to venous thrombus formation. Increased levels of factor VIII-related antigen are found in patients with major vessel involvement. It has been also described defects in prostacyclin production in the vessel wall, antiendothelial cell antibodies and increased endothelin levels in serum³.

Despite this knowledge the pathogenesis of CNS involvement in Behçet's disease is still not clear; according to some authors, ischemia secondary to vasculitis, especially venulitis has a primordial role, whereas others underline the importance of autoimmune demyelization (2). According to Powell et al. a non-specific inflammatory reaction with mononuclear and/or neutrophilic predominance seems to occur in common¹⁹. The earliest lesions in the CNS may involve a perivascular infiltration of lymphocytes and histiocytes followed by a perivascular fibrosis and nerve fiber degeneration³.

In postmortem examination of the brain, demyelization is the most common finding, followed by multifocal encephalomalacia accompanied by perivascular cell infiltration. Other lesions include meningoencephalitis, cerebral atrophy, and vascular thrombosis^{1,20}.

Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), and brain angiography are indicated to help in the diagnosis of CNS involvement. Analysis of cerebrospinal fluid usually shows pleocytosis, with a predominance of PMN cells in the acute phase, and lymphocytes after a few days, elevated protein content and occasionally low glucose³. Intrathecal synthesis of immunoglobulin is not or very rarely seen.

CT scans and MRI images may show anatomic correlates; CT scan show hypodense areas and MRI images, in acute phase, reveals areas of increased signal. Brain angiography or digital subtraction angiography are used to identify the site of venous occlusions, but they are seldom

indicated because the vessels involved are usually too small to show abnormalities.

In the group of 200 patients with neuro-Behçet, referred above, 88 performed a CT scan, 101 a cranial MRI, 12 a spinal MRI and 28 a cerebral angiography; the attempt to make a radiologic diagnosis was successful in all BD patients having an acute attack and in only 40% of BD patients during the chronic phase¹⁷.

In this group of patients 41% of cases had at least one attack and remission, 28% showed secondary progression (slowly evolving and worsening neurological symptoms and signs after at least one previous attack, or step-wise progression if there was more than one), 10% had primary progression (slowly worsening neurological symptoms and signs over months or years with no preceding attacks), and 21% had silent neurological involvement (abnormal findings in neurological examination in cases who did not have any neurological complaints).

The following clinical case will highlight several clinical and therapeutical difficulties in neuro-Behçet's

Clinical case

Male patient, 25 years old, Caucasian, single.

He was admitted to our rheumatology department to investigate increasing difficulties in moving about due to proximal muscle weakness in the lower limbs, associated with urinary and anal incontinence as well as sexual impotence. These symptoms had evolved over six months in a context of Behçet's disease diagnosed 6 years earlier.

The patient describes recurrent oral aphthosis since the age of 8. After a few years he began recurrent episodes of skin lesions diagnosed as folliculitis and pseudofolliculitis, still present, affecting trunk and limbs; when he was 18 he had associated erythema nodosum of the lower limbs.

At age 20 he was diagnosed of posterior uveitis of the right eye that progressively evolved despite therapy to complete loss of vision. He was observed by an ophthalmologist and was prescribed cyclosporine (2 mg/kg/day) that he maintained until now, and glucocorticoids (in a dose that he couldn't remember) in descending doses, until the age of 22. He has also taken colchicine (1 mg/day) during flares of oral aphthosis, and tried a variety of natural medicines.

On admission he presented no signs of confusion or emotional disturbance.

The right eye was blind and atrophic. Multiple oral painful aphtae were present and typical papulopustular lesions could be found in lower limbs and dorsal area of the trunk. A systolic murmur could be heard over the mitral focus; he has normal blood pressure and pulses, and no organ enlargement was observed in abdominal examination.

He had an ataxic, asymmetrical and widened gait. Neurological examination revealed paraparesis, with a proximal predominance: muscle power grade 4, in hip flexion and extension, on the right side and 4- in hip flexion and extension, on the left. Muscle reflexes were increased in the lower limbs with a distal clonus and enlarged reflex area. Babinski's sign was bilaterally positive. Primitive reflexes were present, including palmo-mental, and snout reflexes.

Pin-prick sensation was enhanced over lower limb, lower sacral roots and discrete areas of the lower abdomen. No sensitivity level could be defined. There was an abnormal vibration sense in lower limbs.

Full blood count revealed sideropenic anemia (Hb: 11,7 gr/dl) with normal platelet and leukocyte counts. Coagulation test were within the normal range. Liver and muscle enzymes were normal, as well as kidney function. Serum protein and immunoelectrophoresis showed no abnormality.

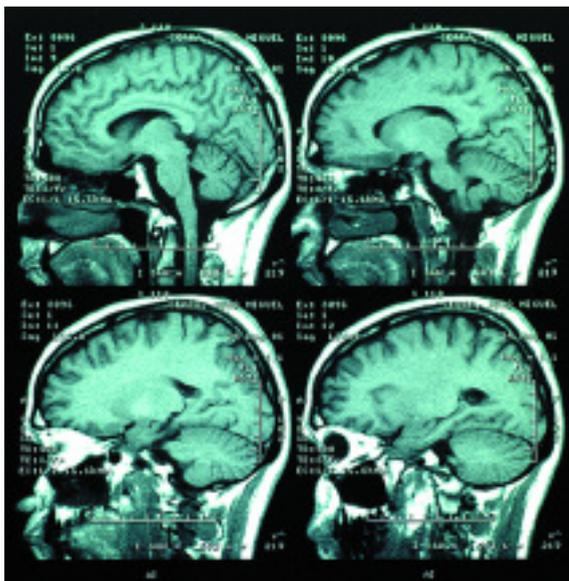


Figure 1 and 2. Cranial, dorsal and lumbar MRI failed to show any significant abnormality.

mality.

The E.S.R was raised at 31 mm Hg at the first hour, and CRP was below 0,5 mg/dl.

Antinuclear antibodies, ANCA and anticardiolipin antibodies were negative.

Serological tests for Hepatitis virus B and C, as well as HIV 1 and 2 were negative.

Echocardiogram revealed mild mitral insufficiency, with no other changes.

The cerebrospinal fluid had normal appearance but a high leukocyte count (38/mm³) and increased protein (81mg/dl). Microbial cultures were negative.

An electromyogram of the lower limbs excluded any signs of neurological or muscular lesion.

Cranial, dorsal and lumbar MRI failed to show any significant abnormality (Figs 1 and 2).

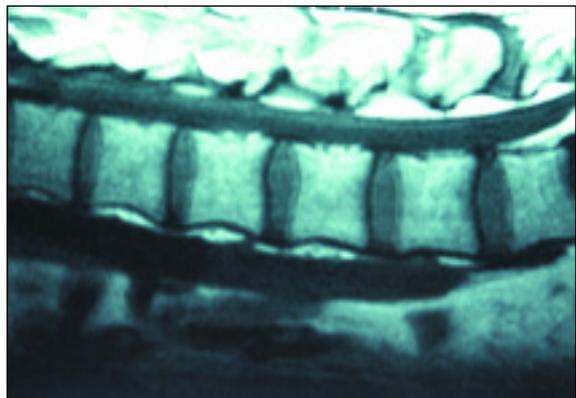
Cerebral SPECT revealed scarcely defined areas of abnormal perfusion, more pronounced in the anterior and inferior area of the right frontal lobe, as well as the right parietal and left temporal lobes and the basal ganglion region (Fig. 3).

Magnetic cortical stimulation studies identified the presence of dorsal medulla dysfunction, of axonal type, moderately severe.

Urodynamic investigation concluded for «neurogenic bladder».

Following these investigations the patient was treated with intravenous boluses of methylprednisolone (1gr/day, in three consecutive days), followed by oral prednisolone (1mg/kg/d, in divided doses) and oral cyclophosphamide (2,5 mg/Kg/day).

Two months later the patient described a slight improvement of sphincter function. Neurological examination showed no change in comparison to



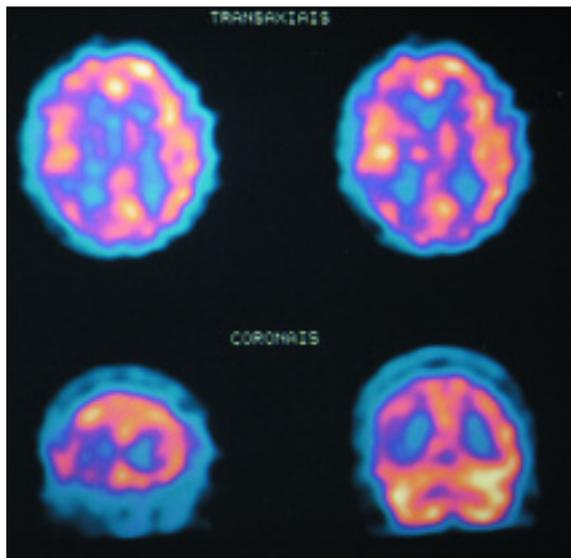


Figure 3. Cerebral SPECT. Scarcely defined areas of abnormal perfusion, more pronounced in the anterior and inferior area of the right frontal lobe, as well as the right parietal and left temporal lobes and the basal ganglion region.

the initial status.

Lumbar puncture was repeated and revealed a normal leukocyte count (4/mm³) with slight increased protein concentration.

He was kept on oral cyclophosphamide (150 mg/day equivalent to 2.3 mg/kg/day), methylprednisolone (24 mg/day, 0.5 mg/Kg/day prednisolone equivalent) and omeprazole (20 mg/od). He was started on rehabilitation therapy.

At the last observation, with 6 months of therapy, the patient described subjective improvement of muscle power, sphincter control and erection. Neurological examination still showed no objective improvement.

Discussion

Prof. Hasan Yazici and Prof. Akse Siva

Question 1: The study and interpretation of this case was complicated by the negative results of MRI. How do you interpret this and how can we overcome these difficulties?

Answer 1: About 10% of all patients with Neuro-Behçet's have negative MRI's as was the case with this patient. Unfortunately other laboratory investigations are of little help. Perhaps the uncertainty about the precise pathology of the neu-

rologic involvement in Behçet's is also contributory to the existence of these MRI negative patients with neurological disease.

Question 2: How do you value SPECT in these circumstances?

Answer 2: SPECT, as is applied to Behçet's is a very sensitive tool, as also has been formally demonstrated²¹. On the other hand its lack of specificity limits its routine use as a diagnostic technique.

Question 3: Some authors suggest that cyclosporine may be, itself, the cause of complications similar to those of Neuro-Behçet's^{17,22}. How do you see this problem? How can we distinguish both conditions?

Answer 3: The bulk of evidence related to cyclosporine associated neurologic toxicity comes from transplantation data. The usual clinical picture is that of headache, tremors, cortical blindness and seizure activity. Headache is also common. MRI shows a leukoencephalopathy with focal lesions. Tremors and seizure activity, on the other hand are rather uncommon in Behçet's. Even though formal studies are lacking about the frequency of such toxicity among the Behçet patients, common wisdom holds that cyclosporine be better avoided in Behçet's as in other systemic diseases with neurologic findings.

Question 4: Is it appropriate and useful to keep patients under long term cyclosporine, as in this case?

Answer 4: At our hands the only indication to keep a patient on long term cyclosporine therapy is continuing attacks of eye disease. We must however very closely monitor renal toxicity in such patients.

Question 5: Do you agree with our therapeutic options? For how long should we keep these and other measures?

Answer 5: We would basically do the same in this patient. Our first choice of cytotoxic agent would be azathioprine instead of cyclophosphamide and if those cases we used cyclophosphamide we would add oral MESNA to combat bladder toxicity.

Unfortunately there is no rule of the thumb one could use to ascertain the duration of treatment. What we usually do is to try to stop the steroids within a course of months and continue

the cytotoxics for at least two years.

Question 6: Are there any further investigations and treatments we should perform?

Answer 6: Not really.

Question 7: Can you comment on the prognosis?

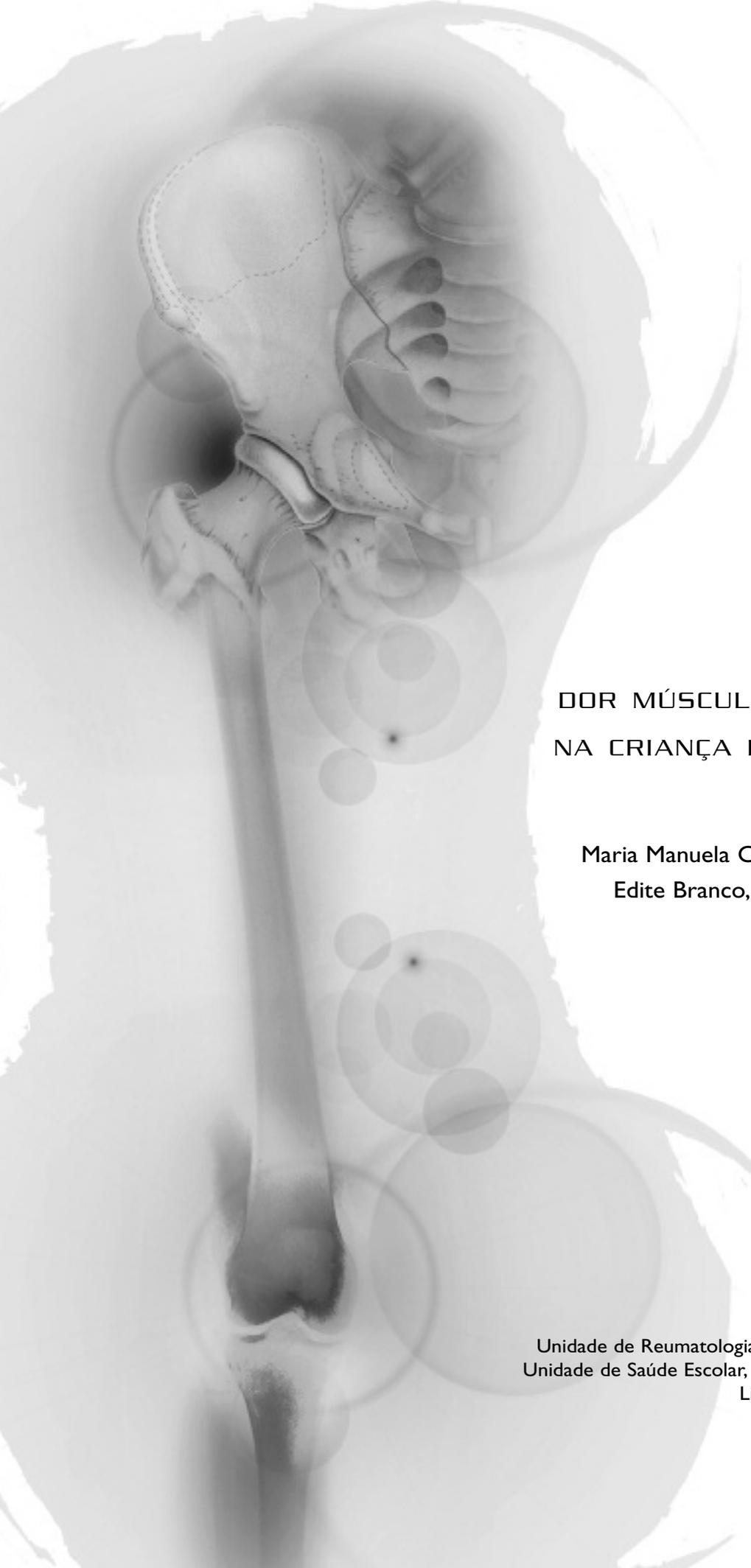
Answer 7: Unfortunately this patient has a rather poor prognosis. It is sobering to note that male patients in this age bracket may have up to 10 times increased mortality when compared to what we observe in the general population. On the other hand the positive changes at the end of 6 months of treatment are encouraging indeed.

Question 8: Do you have any other comments?

Answer 8: It is rather interesting that this patient had a neurogenic bladder without any changes demonstrable in the MRI of the medulla spinalis. On the other hand, as was the case with what was happening in his brain, the patient had objective evidence of a medulla pathology.

References:

- Kaklamani V G, Vaiopoulos G, Kaklamani P G. Behçet's Disease. *Sem Arthr Rheum* 1998; 27(4): 197-217.
- Gil J G, Fernández F G. Enfermedad de Behçet. In *Tratado Ibero-Americano de Reumatología*, 1999: 348-353.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's Syndrome. In *Rheumatology (Klippel and Dieppe)*, 2^o ed., vol. 3: 7(26.1-26.6).
- Messini H, et al. HLA-B5(51) genomic analysis in Greek patients with Adamantiades-Behçet's disease: correlation with certain disease characteristics. *Revue du Rheuma tisme, English Edition*, 1996; 63:534.
- Yazici H, Tüzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 783-789.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
- Gigby AS, Chamberlain MA, Bhakta B. Behçet's disease. *Baillière's Clin Rheum*. May 1995: 375-395
- Çakir N, Yazici H, Chamberlain MA, et al.. The response to monosodium urate (MSU) crystals in Behçet's syndrome (BS). *Ann Rheum Dis* 1991;50: 634-636.
- Bartlett ST, McCarthy WJ III, Palmer AS, et al.. Multiple aneurysms in Behçet's Disease. *Arch Surg* 1988, 123:1004-1008.
- J. Desmond O`Duffy. Behçet's Disease. In *Primer on Rheumatic Diseases*, 11th ed.: 307-309.
- Lie JT. Cardiac and pulmonary manifestations of Behçet's Syndrome. *Path Res Pract* 1988; 183:347-52.
- Huycke E et al. Granulomatous endocarditis with systemic embolism in Behçet's disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:791-793.
- Schiff S , et al. Acute myocardial infarction and recurrent ventricular arrhythmias in Behçet's syndrome. *Am Heart J* 1982; 103: 438-440.
- Bletry O, et al. Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet: Douze observations. *Presse Med* 1988;17: 2388-2391.
- Siva A et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248(2):95-103.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tas I B, and the Neuro-Behçet Study Group: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999, 122:2171-2182.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Current Opinion in Rheumat* 2001,13:18-22.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-2194.
- Powell RJ, Dunstan S. Immunopathology of Behçet's disease. *Postgrad Med J* 1991;67:503-505.
- Lakhanpal SH , et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16:790-795.
- Avci O et al. Subclinical cerebral involvement in Behçet's disease: a SPECT study. *Eur J Neurol* 1998; 5 (1):49-53.
- Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ, Vecht ChJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999, 246: 339-346.



**DOR MÚSCULO-ESQUELÉTICA
NA CRIANÇA E ADOLESCENTE**

**Maria Manuela Costa, Patrícia Nero,
Edite Branco, Jaime C. Branco**

Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz,
Unidade de Saúde Escolar, Centro de Saúde de Alcântara
Lisboa

RESUMO

Os autores determinaram a prevalência e as consequências da dor músculo-esquelética nas crianças em idade escolar e compararam com um grupo de crianças sem dor.

O estudo realizou-se em 4 escolas públicas de Lisboa, incluindo 767 crianças (419 raparigas e 348 rapazes) com idade média de $10,6 \pm 2,4$ anos (6-17 anos). A avaliação consistiu na aplicação de um questionário, da escala visual analógica, de um índice de incapacidade e na determinação do peso, da altura e do estadio pubertário. Todos os pais foram informados e deram o seu consentimento.

A prevalência da dor músculo-esquelética foi de 28,4%. Houve predomínio do sexo feminino. A localização mais frequente foi os membros inferiores, afectando 59,6% das crianças com dor. A dor recorre uma vez por semana em 27,5% dessas crianças e permanece parte de um dia em 79% delas. A intensidade da dor foi de $3,3 \pm 1,9$ cm (0,1-10cm) e as actividades de vida diária estavam comprometidas em 76,6% dos seus portadores. A prática de exercício físico foi a principal causa de dor, referida por 98 crianças. No estudo comparativo, entre as crianças com e sem dor, não houve diferenças estatisticamente significativas, excepto para o peso e o índice de massa corporal.

Concluimos que a dor músculo-esquelética é frequente na criança em idade escolar. O sexo feminino predomina e os membros inferiores são a localização dominante. As repercussões deste sintoma são múltiplas. Interfere nas actividades de vida diária da criança, determina uma mudança no seu estilo de vida, com eventual rejeição da prática de desporto e poderá evoluir para a cronicidade. O peso e o índice de massa corporal foram significativamente superiores nas crianças com dor, mas a sua influência deverá ser analisada em estudos prospectivos.

ABSTRACT

In this study we investigated the prevalence and consequences of musculo-skeletal pain in school children and compared the characteristics of those with and without pain.

The study was performed in four public schools in Lisbon and included 767 children (419 girls and 348 boys) with a mean age of 10.6 ± 2.4 years (range 6-17). Evaluation included a pain questionnaire, a visual analogic scale, an index of disability, as well weight, height and pubertal status. All parents were informed and gave their consent to the study.

The prevalence of pain was 28.4%, being higher in girls than in boys. The lower limbs were the most common location of pain (59.6% of the positive cases). Pain recurred once a week in 27.5 of the cases and persisted for less than 1 day in 79%. Pain intensity on VAS averaged 3.3 ± 1.9 (range 0.1-10) and daily activities were disturbed by pain in 76.6% of the children with complaints. Physical exercise was the most referred cause of pain (98 children). The comparison of children with and without pain showed no significant differences, except for weight and body mass index.

We conclude that musculo-skeletal pain is frequent in school-age children. Girls are more commonly affected and the lower limbs are the most common location. Pain has considerable consequences interfering with daily activities and inducing life-style changes including refusal of sporting activities. Chronicity is possible. Weight and body mass index were significantly higher in children with pain but their influence requires further studies.

DOR MÚSCULO-ESQUELÉTICA NA CRIANÇA E ADOLESCENTE

Maria Manuela Costa*, Patrícia Nero**, Edite Branco***, Jaime C. Branco****

Introdução

A dor músculo-esquelética é um importante problema de saúde pública. A sua frequência tem aumentado nos últimos anos, principalmente nos países industrializados. O sofrimento que este sintoma determina, assim como o impacto socio-económico subjacente é uma preocupação dos médicos e de todas as entidades envolvidas.

A identificação e caracterização da dor na criança e adolescente permitirá uma melhor compreensão do problema e, deste modo, uma actuação de forma a preveni-lo. O aparelho locomotor desenvolve-se durante todo este período para atingir a sua força máxima. É possível que alguns factores interfiram nesta evolução e determinem o início do problema.

Os estudos que analisam este sintoma na infância e adolescência são escassos. A prevalência da dor músculo-esquelética idiopática na infância e adolescência tem sido descrita em 14-32% das crianças que recorrem a clínicas reumatológicas pediátricas¹⁻⁵. Neste grupo de crianças estão incluídos os síndromes dolorosos crónicos, tais como a dor de crescimento, a fibromialgia, a algoneurodistrofia, etc. No âmbito dos cuidados primários de pediatria 6,1% das crianças referem este sintoma⁶. Na população geral, os valores diferem de país para país.

Em Portugal, que seja do nosso conhecimento, este problema ainda não foi avaliado na população em geral, pelo que nos propusemos determinar a prevalência e as consequências da dor músculo-esquelética na criança em idade escolar.

* Assistente hospitalar de Reumatologia

** Interna do internato complementar de Reumatologia

*** Chefe de serviço de Medicina Familiar, directora do Centro de Saúde de Alcântara

**** Chefe de serviço de Reumatologia, director da unidade de Reumatologia do hospital Egas Moniz e Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Métodos

O estudo foi realizado em 4 escolas públicas da área metropolitana de Lisboa. A selecção das escolas foi aleatória. As escolas do 1º ciclo e 2º ciclo pertencentes à unidade de saúde escolar do centro de saúde de Alcântara foram contactadas para participarem no estudo. A escolha recaiu nas 4 primeiras respostas, sendo duas do 1º ciclo e duas do 2º ciclo.

Após a obtenção do consentimento informado dos pais e/ou educadores, duas reumatologistas deslocaram-se às escolas para procederem à entrevista e observação das crianças.

O estudo incluiu 767 crianças, 419 (54,6%) do sexo feminino e 348 (45,6%) do sexo masculino. A idade média era de $10,6 \pm 2,4$ anos, variando entre os 6 e os 17 anos. A figura 1 descreve a distribuição das crianças em relação ao grupo etário. Setecentos e sete (92,2%) eram caucásicos, 55 (7,8%) negros e 5 (0,7%) asiáticos.

Numa primeira fase as crianças responderam a um questionário sobre a dor músculo-esquelética. Os objectivos do questionário eram os seguintes: identificar o número de crianças com dor, a sua localização no aparelho locomotor, a sua frequência, a sua duração, os factores de agravamento e a necessidade de recorrer ao médico. A actividade física também foi estudada.

O inquérito incluía as seguintes questões: 1) Durante os últimos 3 meses tiveste dor nas articulações ou ossos? sim/não; 2) Se respondeste afirmativamente (sim) assinala no desenho onde costumavas ter essa dor; 3) Costumas ter dor com uma periodicidade (escolhe a verdadeira) diária/semanal/quinzenal/mensal/rara; 4) A dor foi precedida por algum esforço, como por exemplo: aula de ginástica, corrida, jogo de futebol etc.? sim/não Qual? 5) A zona onde dói aumenta de volume (inchado)? sim/não; 6) Durante quanto tempo ficas com dor? um bocado/um dia/2 a 3 dias/uma semana/>1 semana; 7) Já foste ao médi-

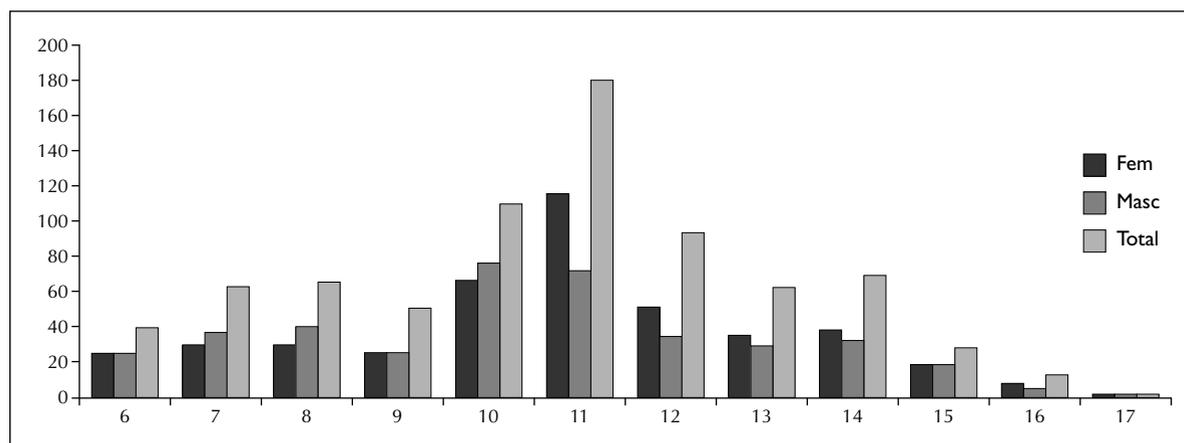


Figura 1. Distribuição das 767 crianças em relação à idade.

co por causa dessa dor? sim/não; 8) E já tiveste de tomar medicamentos? sim/não. Quais? 9) Praticas exercício físico na tua escola? sim/não; e nos tempos livres? sim/não. Diz qual o desporto que praticas e o número de horas por semana?

Aplicou-se a escala visual analógica e o índice subjectivo de incapacidade para avaliarmos a intensidade da dor. A escala visual analógica usada foi um segmento de recta horizontal com 10 cm, sem números e com as frases sem dor e dor extrema nas extremidades.

O índice subjectivo de incapacidade foi adaptado do estudo efectuado por Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H (J Rheumatol 1996; 23: 1963-7) e inclui as seguintes questões: 1) Tenho dificuldade em adormecer por causa da dor e / ou a dor perturba o meu sono – sim/não.

2) Tenho dificuldade em permanecer sentado durante as aulas por causa da dor – sim/não.

3) A dor incomoda-me se eu andar mais de 1Km – sim/não.

4) A dor incomoda-me durante a aula de ginás-

tica – sim/não.

5) A dor perturba as minhas actividades de lazer – sim/não.

Após responderem ao questionário as crianças eram pesadas, medidas e classificado o estadio pubertário de acordo com a classificação de Turner.

O estudo estatístico consistiu na análise descritiva, o teste χ^2 , o teste *student* e o teste de Spearman. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

Duzentos e dezoito (28,4%) crianças referiram dor músculo-esquelética, sendo 137 (62,8%) do sexo feminino e 81 (37,2%) do sexo masculino. A idade média foi de $11 \pm 2,2$ anos, variando entre os 6 e os 16 anos. A distribuição racial foi a seguinte: 199 (91,3%) caucásicos, 18 (8,25%) negros e 1 (0,45%) asiático. A frequência da dor em cada grupo etário é a descrita nas figuras 2 e 3.

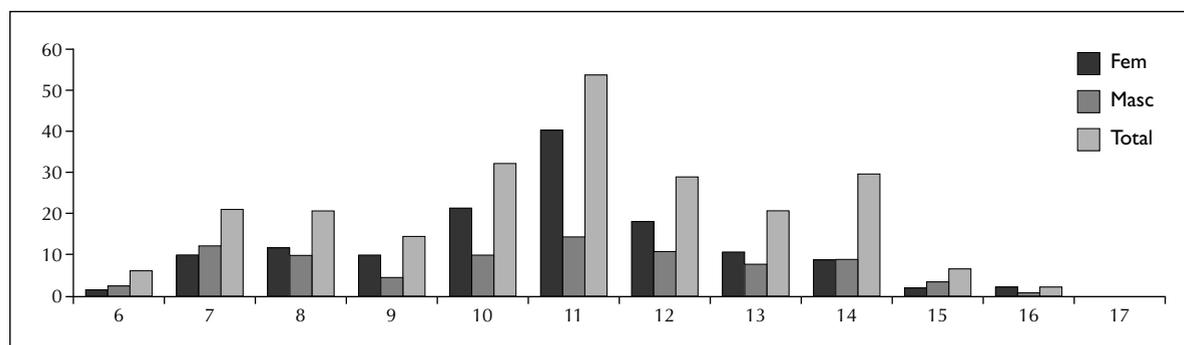


Figura 2. Distribuição das crianças com dor músculo-esquelética pela idade.

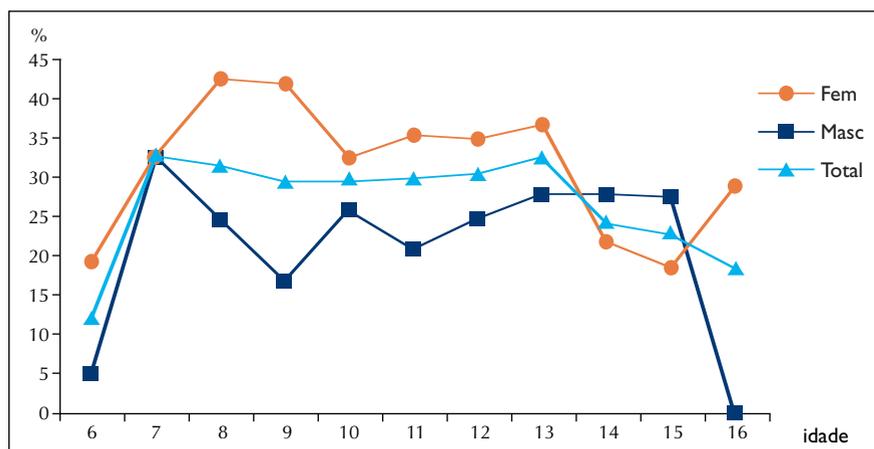


Figura 3. Prevalência da dor músculo-esquelética nas crianças e adolescentes.

Na figura 2 observamos o número de crianças com dor músculo-esquelética. Como vimos na figura 1, a distribuição das crianças por grupo etário e pelo sexo não se fez de um forma uniforme, daí que a interpretação deste gráfico deverá ser cuidadosa. A prevalência, como se descreve na figura 3, aumentou dos 6 aos 7 anos, mantendo-se estável até os 13 anos e, depois, diminuiu progressivamente.

O predomínio do sexo feminino ocorreu em todos os grupos etários, excepto dos 14 aos 15 anos.

	Total 218	Fem 137	Masc 81	p
Idade	11±2,2	11±2,1	11±2,4	
Estadio pubertário	2,05±1,2	2,24±1,3	1,75±1	0,004
Peso	43,9±14	43,7±14	44,4±15	
Altura	146±13,3	146±13	146±14	
IMC	20±4	20±4,1	20,3±4,1	

A dor localizou-se nos membros inferiores em 130 (59,6%) crianças. O joelho foi o local anatómico mais frequentemente referido por ambos os sexos. A dor localizou-se em mais de uma área corporal em 13 crianças. Três crianças tinham dor generalizada, mas não preenchiam os critérios para fibromialgia.

A dor recidivou diariamente ou semanalmente em 38,1% das crianças, mas teve uma curta duração (horas) em 78,9% das crianças.

A intensidade da dor, avaliada pela escala visual analógica teve um valor médio de 3,3±1,9 cm (0,1-10 cm). Este valor teve um ligeiro aumento dos 11 aos 15 anos, mas é importante salientar o reduzido número da amostra no grupo etário dos 15 e 16 anos (Fig.4). Nas raparigas o valor médio foi de 3,35±2 cm (0,1-10 cm) não sendo significativamente diferente do valor obtido nos rapazes, o qual foi de 3,25±1,8 cm (0,4-10 cm) (p=0,705).

Cento e sessenta e oito (76,6%) das 218 crianças responderam positivamente a pelo menos uma pergunta do índice subjectivo de incapacidade, sendo 105 raparigas e 63 rapazes (p=0,847). O valor médio do índice foi 1,86±1,48 (Fig 5). O valor obtido para cada sexo foi 1,87±1,5 e 1,8±1,4, respectivamente para o sexo feminino e o masculino (p=0,769).

O valor da escala visual analógica e o índice de incapacidade não diferiu nas crianças com apenas uma área corporal afectada comparativamente às crianças com dor em mais de uma área corporal.

A dor músculo-esquelética determinou a ida a uma consulta médica em 63 (28,9%) das 218 crianças, das quais 43 eram raparigas e 20 rapazes (p=0,291). Trinta e nove crianças necessitaram de analgésico para controlar a dor, sendo 25 raparigas e 14 rapazes.

A tumefacção articular foi descrita por 8 crianças, todavia apenas uma criança descreve a necessidade de realização de artrocentese. Nos restantes casos não houve confirmação médica da presença de derrame articular. As dores de crescimento foram a causa mais vezes identificada pelo médico, em 5 crianças, seguida por escoliose (3 crianças), subluxação recidivante das rótulas (1 criança), distensão muscular (1 criança) e quisto sinovial (1 criança).

Quadro 2. Caracterização da dor músculo-esquelética nas 767 crianças

	Total 218	Raparigas 137	Rapazes 81	p
Distribuição anatómica				0,136
Membros superiores	19 (8,7%)	10	9	
Membros inferiores	130 (59,6%)	75	55	
Col. cervical	5 (2,3%)	4	1	
Col. dorsal	20 (9,2%)	17	3	
Col. lombar	36 (16,5%)	25	11	
Tórax	5 (2,3%)	4	1	
Generalizada	3 (1,4%)	2	1	
Frequência da dor				0,117
Diária	23 (10,6%)	14	9	
Semanal	60 (27,5%)	39	21	
Quinzenal	21 (9,6%)	12	9	
Mensal	33 (15,1%)	27	6	
Rara	81 (37,2%)	45	36	
Duração da dor				0,046
Horas	172 (78,9%)	105	67	
Um dia	27 (12,4%)	19	8	
2 a 3 dias	14 (6,4%)	12	2	
Uma semana	5 (2,3%)	1	4	
Médico	63 (28,9%)	43	20	
Analgésico	39 (17,9%)	25	14	
Tumef. articular	8 (3,7%)	6	2	
F. agravamento	139 (63,8%)	89	50	
Desporto	60 (27,5%)	25	35	
(Horas/semana)	3,4±1,4	3,2±1,1	3,8±1,75	0,006

Identificou-se um factor de agravamento ou desencadeante da dor em 139 crianças, 89 eram do sexo feminino e 50 do sexo masculino ($p=0,631$) (Fig 6). A maioria das crianças atribui a dor à prática de desporto, seguindo-se, por ordem decrescente, o transporte da mochila²³, a

Quadro 3. Intensidade da dor e incapacidade de acordo com o nº de áreas afectadas

	Nº	EVA (0-10cm)	Ind Incapacidade (0-5)
1 área corporal	205	3,3±1,9	1,8±1,5
>1 área corporal	13	3,3±1,4	1,8±0,9

flexão do tronco⁸, a postura incorrecta⁶ e a humidade⁴.

O estudo comparativo entre as crianças com dor e as crianças sem dor não permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas, excepto em relação ao peso e ao índice de massa corporal, como se descreve no quadro 4.

A prática de desporto não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, considerando o número de praticantes e o número de horas despendidas por semana.

A dor correlaciona-se com o sexo e o peso; o coeficiente de correlação calculado pelo teste de Spearman foi de $-0,104$ ($p=0,004$) e de $-0,077$ ($p=0,032$).

Discussão

Este estudo está de acordo com outros publicados na literatura médica, concluindo que a dor músculo-esquelética é comum na criança em idade escolar. A prevalência de 28,4% foi sobreponível à obtida por outros autores⁷⁻¹⁰. Mas noutras séries, os valores descritos são um pouco diferentes, tais como na série Finlandesa. Mikkelsen et al obtiveram um valor extremamente elevado de 71%¹¹. Pelo contrário, nas casuísticas de Abu-Arafeh e na de Sherry, a dor músculo-esquelética é mais rara, ocorrendo em 2,6% e 11% das crianças, respectivamente^{12,13}.

A dor músculo-esquelética ocorre em todos os grupos etários, com uma maior prevalência na pré-adolescência^{11,13,14}. Este facto não foi comprovado por nós; no entanto, a dor foi mais frequente entre os 7 e os 13 anos, ocorrendo em 32,2% das crianças. O predomínio do sexo feminino é uma constante nos diversos estudos, tal como observado na nossa casuística^{5,11,13,14}. Salienciamos a diferença no estadio pubertário observado na nossa casuística, o qual

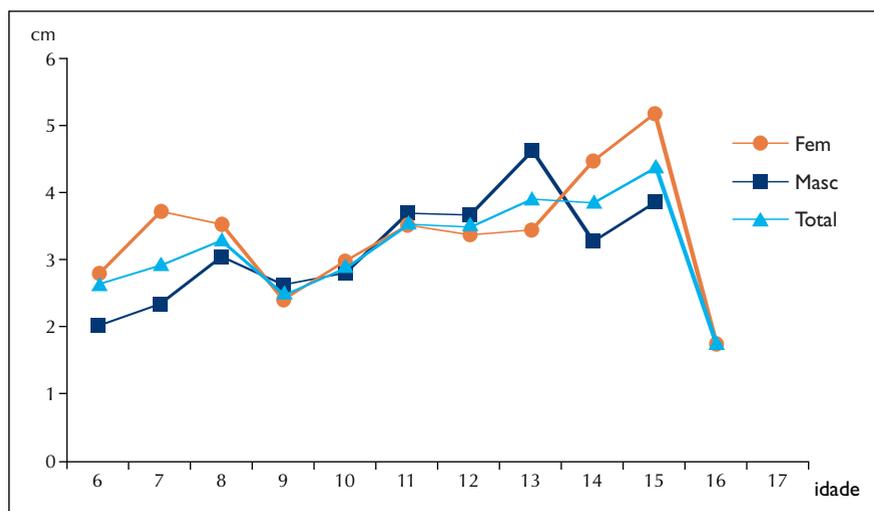


Figura 4. Escala visual analógica para a dor nas 218 crianças.

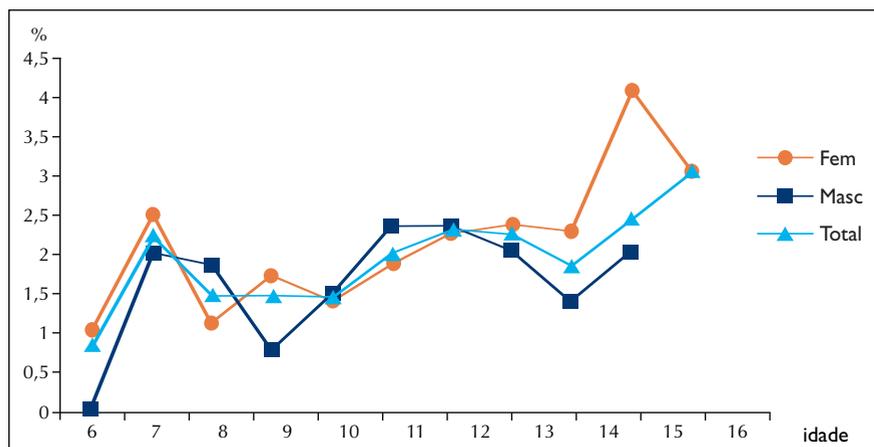


Figura 5. Índice subjectivo de incapacidade nas 218 crianças.

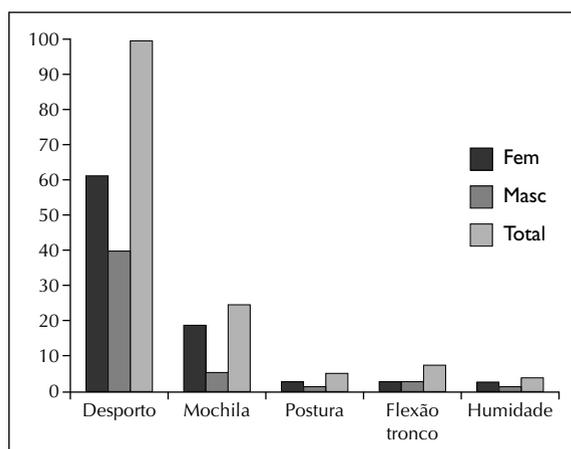


Figura 6. Factores de agravamento da dor.

foi significativamente superior no sexo feminino. As alterações hormonais que ocorrem na puberdade podem interferir com a percepção da dor, de acordo com alguns autores¹⁴.

Os membros inferiores são a localização dominante nos diversos estudos, tal como ocorreu na nossa casuística^{6,11,12,13}. Mas ao contrário do verificado noutros estudos em que a coluna cervical é a segunda localização da dor, no nosso estudo a lombalgia foi a segunda causa de dor¹¹. A ocorrência de dor simultaneamente em mais de uma localização tem sido descrita como frequente ao contrário do detectado na nossa população em que apenas 13 crianças a referiam e só 3 (1,4%) tinham dor generalizada. A prevalência da dor generalizada, nos estudos efectuados na

população em geral, tem sido descrita em 7,5% das crianças¹¹. Mas o diagnóstico de fibromialgia é mais raro na criança, estando descrito entre 0% a 6,2% em clínicas reumatológicas pediátricas^{1,2,15,16}.

O carácter recorrente da dor é uma constante nas diferentes populações estudadas. Na nossa série, 27,5% das crianças tem dor semanalmente e 11% diariamente. A dor recorre uma vez por mês e permanece parte de um dia nos estudantes ingleses¹². No estudo Finlandês, cerca de um terço das crianças tem dor semanalmente e 38,9% tem dor uma vez por mês¹¹. A duração da dor é, no entanto, de apenas algumas horas na maioria das crianças, sendo raro a permanência da dor por mais de 2 dias (8,7%)¹².

Quadro 4. Estudo comparativo entre as crianças com dor e as crianças sem dor

	Sexo	Raça	Idade	Peso*	Altura	IMC*	Puberdade	Desporto/ Horas
Dor	F=137	C=199	11±2,2	44±14,2	146±13,3	20,1±4,1	2,05±1,2	60/3,4±1,4
	M=81	N=18	(6-16)	(19-91)	(117,5-174)	(12,6 -31,1)	(1-5)	
		A=11						
S/ dor	F=282	C=508	11±2,5	41,6±13,6	144,5±14,2	19,4±3,7	1,95±1,1	173/3,5±1,6
	M=267	N=37	(6-17)	(18-102)	(109-190)	(13,1 -39,3)	(1-4)	
		A=4						
p	0,05	0,54	0,98	0,03	0,18	0,018	0,25	0,40/0,68

*p<0,05

A dor músculo-esquelética na infância determina uma significativa incapacidade¹³. O sintoma interfere com as actividades de vida diária numa elevada percentagem de crianças, cerca de 77% das crianças respondeu afirmativamente a uma das questões do índice subjectivo de incapacidade. O grau de incapacidade é, no entanto, muito variável, podendo ir até à recusa em participar nas actividades normais¹³. Na nossa série, observamos um grau ligeiro a moderado de incapacidade, o valor médio foi de 1,9 para um máximo de 5, tal como no estudo de Mikkelsson et al¹¹. O índice de incapacidade tem sido descrito como mais grave nas crianças com dor músculo-esquelética em mais de uma área corporal, o que não foi demonstrado na nossa casuística¹¹. No entanto, verificamos uma tendência da intensidade da dor e do grau de incapacidade ser maior nos grupos etários mais velhos. O absentismo escolar é uma consequência grave deste sintoma. Cerca de 25% das crianças faltam às aulas pela dor numa média de 2 dias, variando entre 1 e 36 dias, como demonstrado por Mikkelsson et al^{11,14}.

É interessante salientar os resultados obtidos no estudo de Flatø, no qual as crianças com dor músculo-esquelética crónica tem um grau de incapacidade, avaliado pelo *Health Assessment Questionnaire*, sobreponível às crianças com Artrite Idiopática Juvenil, assim como a intensidade da dor avaliada pela escala visual analógica⁵.

Na nossa casuística, as crianças recorreram ao médico por dor em 29% dos casos, noutra estudo o valor obtido foi inferior, sendo de 1,1%¹⁴. Vários factores influenciam estes resultados, desde o tipo de família até à acessibilidade dos cuidados de saúde. Estes factores não foram analisados no nosso estudo, mas em outros estudos os autores

concluem que as famílias com dor recorrem mais frequentemente aos cuidados médicos¹³.

As crianças relacionam a dor com a prática de exercício físico em cerca de metade dos casos da nossa série. A prática de desporto foi descrita como a causa de dor nos membros inferiores em 9% das crianças, na série inglesa¹². Este facto pode influenciar a participação da criança nas actividades desportivas e deste modo alterar o seu estilo de vida, induzindo ao sedentarismo. No entanto, a correlação entre a prática de exercício físico e a dor músculo-esquelética não tem sido demonstrada, como é referido por Shrier et al e no nosso estudo¹⁰. Isto permite concluir que a actividade física regular e de intensidade moderada não é um factor de risco para a dor músculo-esquelética. Os adolescentes que participam em diversas actividades laborais extra-curriculares e têm um humor depressivo, têm uma maior probabilidade de desenvolver dor músculo-esquelética¹⁰.

Os parâmetros antropométricos, nomeadamente o peso e consequente índice de massa corporal, correlacionaram-se com a presença de dor no nosso estudo. A sobrecarga mecânica poderia ser uma possível explicação teórica. No entanto, isto teria que ser confirmado em estudo prospectivo e excluídos outros factores.

Há, teoricamente, vários factores que contribuem para o surgimento da dor. Estes incluem factores genéticos¹⁷, factores anatómicos e estruturais¹⁸, descondicionamento físico¹⁹, traumatismos²⁰, sobrecarga mecânica continua²¹, distúrbios psicológicos^{22,23}, factores sociais e culturais^{5,23,24}, processo patológico biológico²⁰, doença do comportamento^{25,26}.

Os factores psíquicos e psicossociais têm sido

estudados, por diversos autores, e confirmado a sua influência no surgimento da dor^{5,10,13,23,27,28}. Tipicamente é uma menina na pré-adolescência sob elevado grau de tensão escolar, familiar ou das suas próprias expectativas^{13,23}. Há dois tipos de famílias, uma que nega a existência de conflitos, mas que se tornam evidentes quando não se atinge as expectativas, e aquela família que está permanentemente sob tensão, particularmente a mãe¹³. O «*stress*» escolar é uma outra causa. A criança tem dificuldade em manter determinado nível escolar ou tem dificuldades na aprendizagem que ainda não foram reconhecidas e controladas^{13,23}. Os acontecimentos externos «*stressantes*», tais como abuso sexual, também tem sido referido¹³. De acordo com estes estudos, a dor poderá ser uma forma de focar a atenção em si próprias e diminuir as expectativas em relação às qualificações escolares ou ainda interrompendo os conflitos familiares¹³.

Os distúrbios do sono e os sintomas depressivos são mais frequentes na criança com dor comparativamente à criança sem dor, como demonstrado no estudo de Mikkelsen et al^{10,27,28}. A depressão na criança poderá manifestar-se por um comportamento agressivo ou distúrbios do sono.

Para avaliar até que ponto os factores genéticos influenciam a dor músculo-esquelética, Mikkelsen et al estudaram gémeos de 11 anos com dor generalizada, verificando que a influência familiar não genética tem um maior relevo no aparecimento deste sintoma. A influência familiar não-genética foi responsável pela similaridade clínica entre os gémeos monozigóticos e dizigóticos²⁹.

Outros factores de risco para a dor músculo-esquelética tem sido analisados, Shrier et al estudaram a influência do crescimento como causa de redução da flexibilidade e conseqüente aparecimento da dor nos membros inferiores¹⁰. No entanto, nem o crescimento nem a flexibilidade se correlacionaram com o surgimento de dor¹⁰.

A história natural da dor músculo-esquelética na infância e adolescência tem sido analisada, assim como os factores de risco para a sua persistência. Há um subgrupo de crianças que tem uma evolução para a cronicidade, como demonstrado em alguns estudos publicados. Malleson et al, num estudo retrospectivo, verificaram que 61% das crianças, com dor músculo-esquelética difusa, mantinham a dor após 26,9 meses de seguimento e 10% de 36 crianças, com dor locali-

zada, desenvolveram dor difusa²⁸. O carácter crónico da dor foi comprovado num estudo prospectivo, com um ano de duração, em que os autores verificaram que, pelo menos, metade das crianças permaneceu com dor após um ano de seguimento^{11,30}. Noutro estudo com duração de 10 anos, 59% das crianças permanecem com dor músculo-esquelética ao fim desse período⁵.

Os factores que contribuem para a persistência da dor músculo-esquelética são o sexo feminino e a idade, as crianças mais velhas têm tendência à cronicidade¹⁴. Os outros factores são a fadiga¹⁴, o grau de incapacidade para as actividades de via diária¹⁴, a localização da dor à coluna cervical^{11,30}, a dor generalizada^{5,23}, o baixo nível de escolaridade dos pais^{5,23}, a depressão ou os distúrbios do sono³⁰, a disfunção familiar crónica²³ e a longa persistência do sintoma até à intervenção terapêutica²³.

Conclusão

A dor músculo-esquelética é um sintoma frequente entre as crianças e os adolescentes da nossa população. A prevalência de 28,4% é similar aos valores descritos na literatura. As raparigas foram mais frequentemente afectadas e como noutros estudos, a localização mais comum foi nos membros inferiores.

As conseqüências deste sintoma são múltiplas. Tem um carácter recorrente, evoluindo numa percentagem de casos para a cronicidade e interfere nas actividades de vida diária da criança. Alguns autores sugerem que a dor é mais frequente no período escolar¹⁰, o que se deve, por um lado, ao «*stress*» escolar. Deste modo, as estratégias de redução do «*stress*» poderão ser úteis.

As crianças relacionam a dor com a prática de desporto. Isto pode interferir com a sua participação nesta actividade e, deste modo, alterar o seu estilo de vida. O sedentarismo, com todos os seus inconvenientes, seria a conseqüência. Por outro lado, no nosso estudo, o peso e o índice de massa corporal associaram-se com a presença de dor.

Os distúrbios psíquicos e psicossociais que estão associados a este sintoma devem ser identificados precocemente e controlados através dos profissionais de saúde competentes, de forma a minimizarmos as conseqüências deste problema.

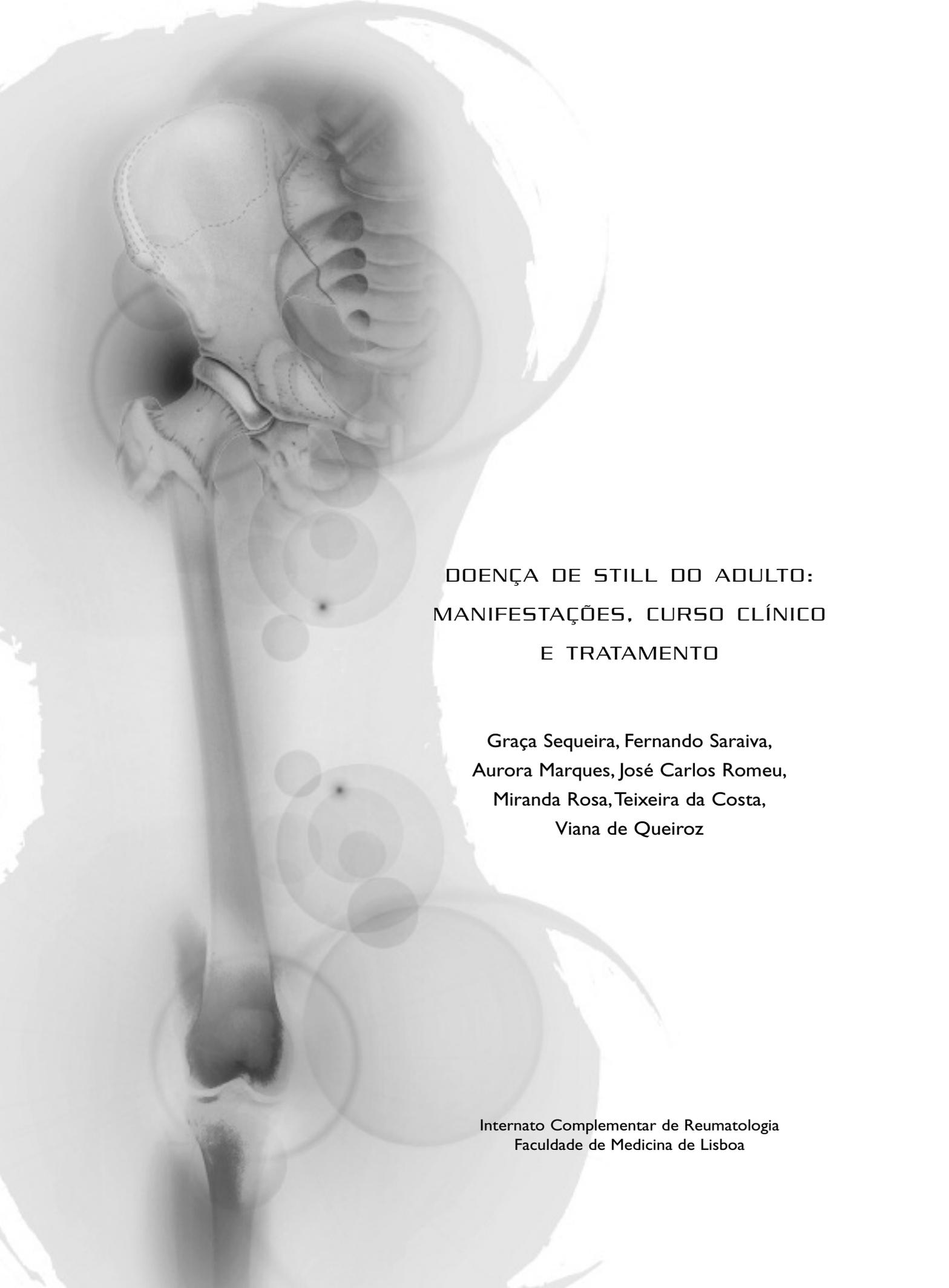
Os profissionais de saúde escolar deverão estar alertados, não apenas para a dor músculo-esque-

lética, como causa de limitação das actividades de vida diária das crianças, mas também para os factores que podem determinar uma evolução para a cronicidade, intervindo atempadamente.

Um melhor conhecimento deste problema numa idade precoce, permitirá actuarmos de forma a minimizar as suas consequências na idade adulta e, se possível, até diminuirmos a sua prevalência.

Referências Bibliográficas

1. Bowyer S., Roettcher P. Pediatric Rheumatology Clinic Populations in the United States: results of a 3 year survey. *J Rheumatol* 1996; 23: 1968-1974.
2. Symmons D., Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric Rheumatology in the United Kingdom: data from the british pediatric rheumatology group national diagnostic register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.
3. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of Pediatric Rheumatic Diseases: results from the Canadian pediatric rheumatology association disease registry. *J Rheumatol* 1996; 23: 1981-1987.
4. Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller JG. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England. *J Rheumatol* 1994;21:1553-1561.
5. Flatø B, Aasland A, Vandvik IH, Førre Ø. Outcome and predicitive factors in children with chronic idiopathic musculoskeletal pain. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 569-577.
6. Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: analysis of 1000 consecutive general pediatric clinics visits. *Pediatrics* 1998 Dec; 102 (6): E63.
7. Oster J. Recurrent abdominal pain, headache and limb pains in children and adolescents. *Pediatrics* 1972;50:429-436.
8. Passo MH. Aches and limb pain. *Pediatric Clin North Am* 1982; 29: 209-219.
9. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991; 46:247-264.
10. Shrier I, Ehrmann-Feldman D, Rossignol M, Abenhaim L. Risk factors for development of lower limb pain in adolescents. *J Rheumatol* 2001; 28: 604-609.
11. Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H. Non-specific musculoskeletal pain in preadolescents. Prevalence and 1-year persistence. *Pain* 1997; 73: 29-35.
12. Abu-Arafeh I, Russel G. Recurrent lim pain in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996; 74: 336-339.
13. Sherry DD, McGuire T, Mellins E, Salmon K, Wallace CA, Nepom B. Psychosomatic musculoskeletal pain in childhood: clinical and psychological analyses of 100 children. *Pediatrics* 1991; 88: 1093-1099.
14. Mikkelsen M, Salminen JJ, Sourander A, Kautiainen H. Contributing factors to the persistence of musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective prospective 1-year follow-up study. *Pain* 1998; 77: 67-72.
15. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, Sukenik S. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol* 1993; 20: 368-370.
16. Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C, Lavielle P, Marina FE. A prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol* 1998; 25: 2009-2014.
17. Child AH. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986; 13: 239-243.
18. Griegel-Morris P, Larson K, Mueller-Klaus K, Oatis CA. Incidence of common postural abnormalities in the cervical, shoulder, and thoracic regions and their association with pain in two age groups of healthy subjects. *Phys Ther* 1992; 72: 425-430.
19. Bennett RM, Jacobsen S. Muscle function and origin of pain in fibromyalgia. *Baillière's Clin Rheumatol* 1994; 8: 721-746.
20. Balagué F, Nordin M. Back pain in children and teenagers. *Baillière's Clin Rheumatol* 1992; 6: 575-593.
21. Kilbom A, Person J. Work technique and its consequences for musculoskeletal disorders. *Ergonomics* 1987;30: 273-279.
22. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees *Pain* 1993; 53: 89-94.
23. Aasland A, Flatø B, Vandvik IH. Psychosocial factors in children with idiopathic musculoskeletal pain: a prospective, longitudinal study. *Acta Paediatr* 1997; 86: 740-746.
24. McGrath PJ, Unruh AM. Pain in children and adolescents. Elsevier Amsterdam 1987; 63-66.
25. n- McGrath PJ. Annotation: aspects of pain in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 1995 ;36 : 717-730.
26. Waddell G, Main CJ, Morris Ew, Di Paola M, gray ICM. Chronic low back pain, psychologic distress and illness behavior. *Spine* 1984; 9: 209-213.
27. Mikkelsen M, Sourander A, Piha J, Salminen JJ. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics* 1997;100: 220-226.
28. Malleson PN, Al-Matar M, Petty RE. Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children *J Rheumatol* 1992; 10: 1786-1789
29. Mikkelsen M, Kaprio J, Salminen JJ, Pulkkinen L, Rose RJ. Widespread pain among 11-year old finnish twin pairs. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 481-485.
30. Mikkelsen M, Sourander A, Salminen JJ, Kautiainen H, Piha J. Widespread pain and neck pain in schoolchildren. A prospective one-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1119-1124.



DOENÇA DE STILL DO ADULTO:
MANIFESTAÇÕES, CURSO CLÍNICO
E TRATAMENTO

Graça Sequeira, Fernando Saraiva,
Aurora Marques, José Carlos Romeu,
Miranda Rosa, Teixeira da Costa,
Viana de Queiroz

Internato Complementar de Reumatologia
Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Os autores procederam à revisão da história natural de 9 doentes com Doença de Still do Adulto (DSA). Dividiram os doentes em grupos de acordo com padrões de evolução clínica e avaliaram múltiplos parâmetros como as alterações laboratoriais mais frequentes, imagens radiológicas, complicações, terapêutica e prognóstico.

ABSTRACT

This paper reviews the natural history of 9 patients with Adult Still's Disease. Patients were grouped according to pattern of clinical presentation and several parameters were evaluated, including laboratorial changes, radiological features, complications, therapy and prognosis.

DOENÇA DE STILL DO ADULTO: MANIFESTAÇÕES, CURSO CLÍNICO E TRATAMENTO

Autores: Graça Sequeira*, Fernando Saraiva**, Aurora Marques**,
José Carlos Romeu**, Miranda Rosa**, Teixeira da Costa**, Viana de Queiroz***

Introdução

Still descreveu a variante sistémica da artrite reumatóide juvenil em 1897. Três quartos de século mais tarde, mais precisamente em 1971, Bywaters estudou 17 mulheres com manifestações idênticas às que aparecem na doença de Still nas crianças¹. Desde essa data apenas 500 casos foram publicados².

Trata-se de uma doença sistémica caracterizada por febre alta em picos, *rash* maculopapular côm de salmão, evanescente e artralguas ou artrite. Outras manifestações incluem odinofagia, serosite, linfadenopatia e hepatosplenomegália³.

É uma doença de etiologia e patogénese desconhecidas, tendo sido descritos múltiplos factores como desencadeantes ou responsáveis pela doença (infecções bacterianas e virais, depósito

de imunocomplexos, *stress*, entre outros), embora nenhum com aceitação universal^{4,5}.

A DSA afecta de igual modo os dois sexos⁶, geralmente tem início entre os 16 e os 35 anos, não revela agregação familiar e a sua incidência e prevalência são desconhecidas².

Material e Métodos

Estudámos retrospectivamente nove doentes com DSA seguidos na Consulta de Reumatologia do HSM, em Lisboa, entre 1987 e 2001.

Todos os doentes cumpriam os critérios diagnósticos de DSA propostos por Cush e col⁷ e por Yamaguchi e col⁸ – quadros 1 e 2. Segundo o primeiro, os doentes deverão apresentar, ao longo de semanas ou meses, 4 dos seguintes parâmetros: febre ($\geq 39^\circ\text{C}$), artralguas e/ou artrite, título de factor reumatóide $<1/80$ e título de anticorpos antinucleares (ANA) $<1/100$, e dois dos seguintes: leucocitose ($\geq 15.000/\text{mm}^3$), *rash* de Still, serosite

Quadro 1. Critérios diagnósticos de DSA de Cush e col.⁷

Febre ($\geq 39^\circ\text{C}$)
Artralguas e/ou artrite
Título de Factor Reumatóide $<1/80$
Título ANA $<1/100$

Leucocitose ($\geq 15000/\text{mm}^3$)
Rash de Still
Serosite (pleurite ou pericardite)
Hepatomegália, esplenomegália ou adenopatias generalizadas

O diagnóstico requer a presença dos 4 critérios da coluna superior e de 2 da inferior

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia

** Assistente Graduado de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia. Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Quadro 2. Critérios diagnósticos de DSA de Yamaguchi e col.⁸

Critérios Major

1. Febre ($\geq 39^\circ\text{C}$), com ≥ 1 semana de duração
2. Artralguas, com ≥ 2 semanas de duração
3. *Rash* de Still
4. Leucocitose ($\geq 10000/\text{mm}^3$), incluindo $\geq 80\%$ de neutrófilos

Critérios Minor

1. Odinofagia
2. Linfadenopatia e/ou esplenomegália
3. Disfunção hepática
4. Factor reumatóide e ANA negativos

O diagnóstico requer 5 ou mais critérios, incluindo 2 ou mais critérios major.

(pleurite ou pericardite), ou evidência de hepatomegália, esplenomegália ou linfadenopatia generalizada.

De acordo com Yamaguchi e col., os doentes devem apresentar um total de cinco critérios, com um mínimo de dois critérios *major*. São critérios *major* a febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ com uma semana ou mais de evolução, artralguas duradouras, *rash* típico e leucocitose com neutrofilia, sendo critérios *minor* a odinofagia, alteração nas provas de função hepática, linfadenopatia/esplenomegália e factores reumatóides e anticorpos antinucleares negativos.

Com base em dados clínicos e apoiados nos exames complementares de diagnóstico considerados necessários pelos membros da Consulta de Reumatologia, determinámos a presença de doença activa sistémica e/ou articular. Considerámos existir actividade sistémica na presença de 2 ou mais dos seguintes critérios (na ausência de outra causa reconhecível): febre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), *rash* de Still, serosite, hepatosplenomegália ou linfadenopatia, leucocitose ($\geq 15000/\text{mm}^3$) e VS elevada; e doença articular activa quando se verificavam dois ou mais dos seguintes: rigidez matinal >30 minutos, poliartralguas ou artrite.

Considerou-se haver remissão na ausência de manifestações articulares, sistémicas ou altera-

ções laboratoriais características de doença activa, durante pelo menos 2 meses consecutivos^{7,9}.

Deste modo, e tendo em conta o início e a evolução da doença, com predomínio da actividade sistémica ou articular, classificámos os doentes em quatro grupos^{7,10,11}:

- «sistémico monocíclico»: episódio único de predomínio sistémico;
- «sistémico policíclico»: episódios múltiplos, recorrentes, de predomínio sistémico;
- «articular crónico sistémico monocíclico»: doença articular crónica com episódio inicial de predomínio sistémico;
- «articular crónico sistémico policíclico»: doença articular crónica com múltiplos episódios, recorrentes, de predomínio sistémico.

Resultados

A história natural da DSA é apresentada no quadro 5, tendo o tempo de evolução da doença, desde as primeiras manifestações até à presente data, variado entre 2 e 18 anos (média \pm desvio-padrão = $8,7 \pm 5,7$ anos).

As manifestações clínicas apresentadas pelos nove doentes encontram-se sumarizadas no quadro 3 e os dados laboratoriais no quadro 4.

Quadro 3. Manifestações clínicas durante o curso da DSA

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Total
Idade de início	38	37	73	32	58	18	45	29	27	
Sexo	M	F	M	M	F	F	F	F	M	4M/5F
Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Perda peso $>10\%$	-	-	-	+	-	-	+	-	-	2/9
Odinofagia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1/9
Artralguas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Rigidez matinal	-	+	+	+	+	+	+	+	+	8/9
Mialgias	+	-	-	+	+	-	+	+	+	6/9
Dor abdominal	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/9
Alopécia	-	-	-	-	-	+	+	-	-	2/9
Rash de Still	-	+	-	+	+	+	+	+	-	6/9
Artrite	+	+	-	+	+	+	+	-	+	7/9
Artrite inicial	+	+	-	+	+	+	+	-	+	7/9
Linfadenopatias	-	+	-	-	+	+	+	-	+	5/9
Hepatomegália	-	-	-	+	-	-	+	+	-	3/9
Esplenomegália	-	-	-	+	-	-	+	-	-	2/9
Pleurite	+	-	+	+	-	-	+	-	-	4/9
Pericardite	-	-	-	-	-	+	+	-	-	2/9
Pneumonite	+	-	-	+	-	+	-	+	-	4/9

Quadro 4. Alterações laboratoriais e radiológicas na DSA

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Total
GB ($\times 10^9/L$)	23.1	15.6	33.4	32.7	12.2	11.5	12.3	14.4	15.8	9/9
PMN (%)	84.7	81.0	90.7	96.0	73.4	75.0	84.1	70.9	85.0	6/9
Hb (g/dl)	11.8	11.9	13.2	10.9	9.7	10.4	6.5	9.5	12.8	8/9
Plaq. ($\times 10^9/L$)	551	387	260	468	547	310	695	553	302	5/9
VS(mm/hora)	101	54	44	90	130	60	110	120	34	9/9
AST/ ALT (U/L)	34/90	23/25	22/23	37/57	17/23	36/55	890/1440	10/14	25/64	5/9
Albumina (%)	44.4	48.8	60.5	51.7	44.0	42.2	43.1	41.8	58.9	7/9
Ferritina (ng/ml)	NR	NR	NR	4091.0	NR	153	68	3338.0	NR	2/9
Factor reumatóide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9/9
ANA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9/9
Envolvimento rx anca	-	-	-	+	-	+	+	+	+	5/9

GB= glóbulos brancos; PMN= polimorfonucleares; HB= hemoglobina; Plaq.= plaquetas; NR= não realizado.

Quadro 5. História natural da DSA

Padrão	Caso nº	Duração doença (anos)	Articular início/evolução	Doença anca	Doença activa	Última terapêut.	Complicações
Sistémico monocíclico	1	7	Oa/Oa	-	-	∅	
	2	10	Pa/Oa	-	-	AINE	
Sistémico policíclico	3	4	Pa/Oa	-	-	AINE, PDN	Herpes Zoster oftálmico
Articular crónico sistémico monocíclico	4	2	Pa/Pa	+	+	PDN,,HCO	Infecções respiratórias
	5	7	Pa/Pa	-	+	MTX, anti-TNF α	
	6	18	Pa/Pa	+	+	AINE, PDN, MTX	
	7	14	Pa/Oa	+	+	PDN, MTX, AINE, PDN	
Articular crónico sistémico policíclico	8	2	Pa/Pa	+	+	PDN,AINE	Hepatite
	9	14	Pa/Pa	+	+	PDN, MTX anti-TNF α	

Oa= oligoarticular; Pa= poliarticular; AINE= antiinflamatório não esteroide; PDN= prednisona; MTX= metotrexato, HCO= hidroxicloroquina; ATCF= artroplastia total da coxofemoral.

A idade de início da doença variou entre 18 e 73 anos (média \pm desvio-padrão = 39,7 \pm 16.9 anos),

com seis dos doentes a terem as primeiras manifestações antes dos 40 anos (adulto jovem).

Em relação à distribuição por sexos, 4 eram do sexo masculino e 5 do feminino.

Todos os doentes apresentaram os seguintes dados: picos febris $\geq 39^{\circ}\text{C}$, artralguas, leucocitose e VS elevada, não tendo sido detectados títulos significativos de ANA nem de factor reumatóide. Outros parâmetros clínicos e laboratoriais encontrados em mais de 50% dos doentes foram: anemia, rigidez matinal >30 min, mialgias, *rash* de Still, artrite, linfadenopatias, neutrofilia, trombocitose, elevação das enzimas hepáticas e hipoalbuminémia. Outras manifestações menos frequentes foram: pleurite, pneumonite, hepatomegália, perda ponderal, alopecia, esplenomegália, pericardite, odinofagia e dor abdominal.

A vários doentes foram realizadas sinovectomias químicas ou outras infiltrações com corticosteróides, sendo as articulações mais frequentemente alvo destas manobras invasivas os joelhos e os punhos; 3 foram submetidos a artrocenteses e/ou biópsias da membrana sinovial; 5 realizaram biópsias hepáticas, musculares ou ganglionares, regra geral com resultados inespecíficos, servindo sobretudo para exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Uma doente foi submetida a artroplastia total da articulação coxo-femoral (ATCF), bilateral e outro aguarda a sua realização. A média de internamentos hospitalares atribuíveis à doença foi de 2,3/doente, oscilando entre 1 e 4.

Destes internamentos, a maioria decorreu em serviços de Doenças Infecto-Contagiosas, com investigações exaustivas para síndrome febril indeterminado.

De mencionar um doente com 7 internamentos, não contabilizados para a média total por se deverem a hospitalizações para infusão de terapêutica com anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa (anticorpo anti-TNF α).

Ocorreram complicações (terapêuticas e da própria doença) em 5 doentes: herpes zoster oftálmico, infecções urinárias de repetição, infecções respiratórias, queratoconjuntivite seca e hepatite.

Os 3 primeiros casos encontram-se em remissão há 6, 8 e 1 anos respectivamente.

As imagens radiológicas iniciais mostraram apenas edema das partes moles ou osteopénia periarticular. As radiografias efectuadas com maior tempo de evolução da doença já apresentaram, nalguns doentes, estreitamento da entrelinha articular ou erosões, com predomínio nas

articulações carpo-metacárpicas e inter-cárpicas e, com menor frequência, também nas articulações do tarso. Verificou-se, também, envolvimento de uma ou de ambas as articulações coxo-femorais em 5 doentes, com necessidade de substituição da articulação em 2.

Relativamente ao tratamento, a terapêutica inicial de eleição foram os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), em doses altas. Num caso a resposta foi totalmente satisfatória, com regressão das manifestações sistémicas e articulares que apresentava (caso 1). Nos restantes foi necessário adicionar ou substituir por outros agentes terapêuticos.

Oito dos doentes foram tratados com prednisona ao longo da evolução, com resposta óptima no caso 2, tendo realizado a redução progressiva dos corticosteróides até parar completamente, sem exacerbações da doença. Nos casos 3, 7 e 8 o controlo da doença foi razoavelmente satisfatório, estando actualmente medicados com doses baixas de prednisona, associada ou não a AINEs.

Nos casos 4, 5, 6 e 9 adicionou-se metotrexato, por ineficácia terapêutica dos agentes anteriores. Em 2 destes doentes, a doença manteve-se renitente à terapêutica instituída, pelo que iniciaram tratamento com anticorpo anti-TNF α , no caso 4 há cerca de um mês e no caso 9 há aproximadamente um ano, ambos com resposta favorável até à data.

Outras drogas utilizadas com êxito parcial foram a salazopirina, os sais de ouro, a azatioprina, a D-penicilamina e a hidroxicloroquina.

Em relação ao prognóstico e à história natural/corso da doença observámos como os dois casos com padrão monocíclico sistémico, um com início poliarticular e o outro oligoarticular, ambos oligoarticulares com o decorrer do tempo, não apresentaram sinais ulteriores de actividade da doença, encontrando-se actualmente sem medicação. Apenas um doente teve o padrão policíclico sistémico, tendo tido, ao longo dos 4 anos de doença, vários episódios de exacerbação dos sintomas, separados por intervalos assintomáticos, de gravidade e duração variáveis e imprevisíveis, conseguindo-se no entanto o controlo da doença com corticosteróides em baixa dose.

Os restantes 6 doentes manifestaram um padrão de doença crónica, tendo 4 manifestações sistémicas somente no início e 2 também ao longo do curso da doença. Os 6 tiveram um envolvi-

mento articular inicial múltiplo (>5 articulações), com apenas um a evoluir para oligoarticular. Foi nos doentes deste grupo que se verificou envolvimento das ancas, permanecendo a doença activa, embora com menor intensidade que no episódio inaugural. Todos estes doentes requereram corticosteróides e 4 deles também metotrexato. A dois doentes refractários a todas as terapêuticas convencionais, instituiu-se terapêutica com anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa.

Discussão

Como já referido anteriormente, não existe nenhum marcador biológico nem alterações histopatológicas patognomónicas da doença, baseando-se o diagnóstico essencialmente na clínica, após exclusão de outras patologias, nomeadamente do foro infeccioso, imunológico e neoplásico. Esta suspeita clínica acompanhada de certas alterações laboratoriais, como leucocitose com neutrofilia, VS elevada, anemia e ausência de factor reumatóide e de ANAs, permite consolidar o diagnóstico. Estudos recentes revelam a existência de níveis bastante elevados de ferritina sérica (>4000ng/ml), de tal forma que alguns autores advogam que esta proteína de fase aguda deve ser utilizada como marcador de doença activa e de monitorização terapêutica, visto que os seus valores tendem a normalizar com o controlo da doença^{12,13}. No nosso trabalho não tivemos dados suficientes para o avaliar.

Não se verificou uma diferença apreciável em relação ao sexo, de acordo com as séries mais recentes da literatura^{4,6}, embora contraste com o predomínio feminino relatado nas descrições iniciais de Bywaters¹ e Medsger e Christy¹⁴ e até com o predomínio masculino descrito por Bujak e col.¹⁵.

Na nossa série de doentes, houve uma incidência maior no adulto jovem – dois terços dos casos desenvolveram DSA entre os 16 e os 40 anos, decrescendo o número de doentes com a idade, tal como descrito na literatura⁴.

Têm sido propostos vários critérios de diagnóstico ou de classificação da DSA, não tendo qualquer um deles aceitação generalizada. Uma grande parte dos autores, como Esdaile¹⁶, Sampalis⁶, Bluqqel e Dieppe¹⁰, segue preferencialmente os critérios propostos por Cush e col. em

1987, se bem que a comparação entre os vários tipos de critérios, realizada em 1996 por Masson e col.¹⁷ sugira que os de Yamaguchi e col., de 1992, apresentem maior sensibilidade e especificidade. No nosso trabalho, todos os doentes cumpriram os critérios diagnósticos de Cush e col., bem como os de Yamaguchi e col.

Há controvérsia em relação à morbidade associada a esta doença. As primeiras publicações sugeriam um baixo risco de deformação articular e um bom prognóstico a longo prazo¹⁶. Esta evolução tão benigna tem sido posta em causa em trabalhos que relatam morbidade significativa associada a esta doença⁵. Nomeadamente, na nossa série apenas um terço dos doentes não tem doença activa, apresentando os outros dois terços resposta parcial à terapêutica, no que respeita ao envolvimento articular e/ou sistémico. Foi ainda possível constatar várias complicações com alguma gravidade, como hepatite e infecções respiratórias e urinárias, que motivaram múltiplos internamentos.

Apesar do número de doentes ser reduzido, pensamos que o predomínio de doença sistémica ou articular e o número de articulações envolvidas (oligo/poli), dá-nos uma ideia da possível evolução da doença^{2,7,10}. Na nossa série, verifica-se que os 3 doentes com padrão sistémico sem envolvimento articular crónico se encontram, actualmente, sem sinais de doença activa e os 6 restantes, com padrão articular crónico, permanecem com doença articular activa. Dos 3 doentes com padrão de início poliarticular, que evoluíram para oligoarticular, 2 também não apresentam doença activa, se bem que pertençam ao grupo sistémico, cuja evolução parece mais favorável. Os casos em que a doença se mantém activa necessitam sempre de corticosteróides¹⁸ e com frequência de outra terapêutica mais agressiva como o metotrexato^{19,20}. Em 2 casos refractários a esta terapêutica adicionou-se anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa, experimentalmente, com respostas animadoras²¹. Por outro lado, o doente com início oligoarticular só precisou de AINEs^{2,10} e os 2 que evoluíram de poliarticular a oligoarticular foram bem controlados com prednisona^{2,10,18}. Estes 3 doentes têm consideravelmente melhor *status* funcional.

Continua a ser difícil avaliar a eficácia do tratamento, decidir quais as drogas a utilizar em função do curso da doença e a dose certa para evitar a recorrência, devido aos poucos casos

relatados nas diferentes séries, à realização de ensaios terapêuticos com escasso número de doentes e à falta de estudos controlados.

Referências Bibliográficas

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-331.
2. Zurita L, Moreno M. Artritis Reumatoide. Enfermedad de Still del adulto. in: Ruiz AA, ed. Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000:265-269.
3. Peres A, Paulo C, Queiroz MV – Doença de Still do adulto. *Cadernos de Reumatologia* 2001; Vol. 12, Nº 2: 63-80
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M e col. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:118-136.
5. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL e col. Adult-onset Still's disease. Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:647-654.
6. Sampalis JS, Medsger Jr TA, Fries JF, Yeadon C, Senecal JL, Myhak D e col. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23:2049-2054.
7. Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987; 30:758-794.
8. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T e col. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19:424-430.
9. Uppal SS, Pande IRA, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, Malaviya NA. Adult onset Still's disease in Northern India: Comparison with juvenile onset Still's disease. *Brit J Rheumatol.* 1995; 34:429-434.
10. Esdaile JM: Adult Still's disease. in: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London. Mosby. 1998:5.22.1-5.22.8.
11. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger Jr TA, Partridge AJ, Senecal JL, e col. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med.* 1995; 98:384-388.
12. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Nève P, De-caux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemaphagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:1425-1427.
13. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn ME, Bourgeois P. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1994; 21:890-895.
14. Medsger Jr TA, Christy WC. Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976; 19:232-242.
15. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52:431-444
16. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med.* 1980; 68:825-830.
17. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L e col. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996; 23:495-497. *Brit J Rheumatol.* 1997; 36:589-593.
18. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkes CJ. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19:1487-1488.
19. Kraus A, Alarcón Segovia D. Fever in adult onset Still's disease. Resoonse to methotrexate. *J Rheumatol.* 1991; 18:918-920.
20. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. Low dose Methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19:431-435.
21. Elliot MJ, Woo P, Charles P, Log-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor-[alpha] (cA2).

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt



ARTRITE REUMATÓIDE: FACTORES
DE PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Margarida Cruz
Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia
Hospital de Egas Moniz
Lisboa

RESUMO

A artrite reumatóide é uma doença poliarticular inflamatória que afecta ambos os sexos, sendo mais frequente em mulheres. Inicia-se geralmente em adultos jovens e mulheres na perimenopausa, afectando indivíduos activos e causando por vezes incapacidade precoce para o trabalho e dependência de terceiros para as actividades de cuidados pessoais. A esperança de vida destes doentes está reduzida, ocorrendo mortalidade precoce nos casos em que a doença se manifesta de forma mais agressiva. As suas complicações e terapêutica acarretam elevados custos pessoais, sociais e económicos.

A possibilidade de haver factores indicadores de prognóstico numa fase precoce da doença ajudaria-nos a prever antecipadamente, com alguma probabilidade, quais os doentes que vão ter uma pior evolução da doença e, portanto, necessitar de terapêutica precoce mais agressiva. Diversos estudos têm investigado o valor de variáveis clínicas, laboratoriais, genéticas, radiográficas e funcionais como factores indicadores precoces de prognóstico, sem todavia existir actualmente consenso entre os seus resultados.

De um modo geral, podemos afirmar que é maior a probabilidade de a artrite reumatóide vir a ser mais agressiva e erosiva quando inicialmente estão presentes: maior actividade clínica da doença, factores reumatóides séricos, o alelo HLA DR4 e parâmetros inflamatórios (VS, PCR) mais elevados.

Grande importância no seguimento destes doentes tem a aplicação de questionários de avaliação funcional e qualidade de vida, os quais têm em conta a actividade clínica da doença e o grau de incapacidade que ela provoca ao longo do tempo, podendo avaliar-se a resposta à terapêutica instituída.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an inflammatory polyarticular disease which affects people of both sexes, but more frequently women. Its first manifestations occur generally in young adults and in the perimenopause, affecting active people and sometimes causing early incapacity for work and dependency from others. Life expectancy in these individuals is reduced, occurring early deaths in more aggressive cases. Its complications and therapeutics are responsible for high personal, social and economical costs.

The possibility of existence of prognostic factors in an early phase of the disease would help us to predict which patients will have a worse evolution and, consequently, will need more aggressive early medication. Several studies have investigated clinical, serologic, genetic, radiographic and functional variables as early prognostic factors, not having been able to find consensual results until now.

Broadly speaking, we can say that a more aggressive and destructive disease is more probable when initially it presents with a major clinical activity, positive high titer serological rheumatoid factors and higher inflammatory serologic parameters (ESR, CRP), besides the presence of the genetic marker HLA DR4.

Of great significance in the follow-up of these patients is the application of functional and quality of life questionnaires, which monitor the clinical activity of the disease and functional index throughout the time, allowing an evaluation of the clinical response to therapies.

ARTRITE REUMATÓIDE: FACTORES DE PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Margarida Cruz*, Jaime C. Branco**

Artrite reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença poliarticular inflamatória com manifestações sistémicas e possivelmente a mais frequente causa tratável de incapacidade no mundo Ocidental¹. Afecta ambos os sexos, embora surja com maior frequência em mulheres (cerca de duas a três vezes mais prevalente), tendo o seu início sobretudo em adultos jovens e mulheres na perimenopausa². É uma doença com um curso variável, podendo ser (pouco frequentemente) ligeira e recorrente ou (mais comumente) grave e progressivamente invalidante, causando muitas vezes incapacidade precoce para o trabalho e até perda de independência^{3,4,5}. Num estadio precoce os sintomas e sinais inflamatórios são habitualmente reversíveis com a instituição de terapêutica adequada; numa fase de doença estabelecida, a sua progressão leva a destruição articular e incapacidade, contribuindo para a morbidade destes doentes e a sua menor esperança de vida, bem como acarretando custos elevados, tanto pessoais como sociais e económicos¹.

Na maioria dos doentes, a AR é geralmente considerada uma doença não fatal, sendo mencionada nos certificados de óbito em menos de 50% dos casos. No entanto, doentes com AR mais grave (mais de 20 articulações atingidas) e com maiores limitações para as actividades diárias (menos de 80% da capacidade normal) têm maior risco de mortalidade: por complicações decorrentes da sua imobilidade, infecções respiratórias e outras, doença cardiovascular, insuficiência renal (por amiloidose secundária) e mielopatia cervical⁶.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia no Hospital de Egas Moniz

** Chefe de Serviço de Reumatologia no Hospital de Egas Moniz; Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

É difícil analisar se a causa de morte, como por exemplo doença cardiovascular, neoplasia ou infecção, se relaciona com a artrite reumatóide. A iatrogenia também contribui para complicações fatais, sendo o papel da doença difícil de estabelecer. Em quase todos os estudos publicados nas últimas três décadas se observa diminuição do tempo de vida entre 3 a 18 anos. Doentes com AR gravemente incapacitados têm prognóstico semelhante à doença coronária de 3 vasos ou à doença de Hodgkin no estadio IV⁶.

Numa fase inicial e no decurso da doença, os acontecimentos que devemos ter em conta são a persistência da actividade da doença, suas complicações e a lesão articular radiográfica⁷, dado que o tipo de evolução varia com cada doente. As terapêuticas de que dispomos actualmente para controlar os sintomas (anti-inflamatórios não esteróides, corticóides) podem modificar a actividade clínica e laboratorial inflamatória, mas não alteram a evolução para a lesão articular radiográfica⁶; esta pode ser impedida por fármacos modificadores da doença, os quais são mais agressivos e potencialmente tóxicos, necessitando de monitorização laboratorial periódica. Deste modo, e no sentido de indicar o início de terapêutica agressiva precoce, torna-se claro que, se pudermos prever à partida que doentes vão ter uma evolução mais rápida e incapacitante da doença, actuaremos com maior eficiência (dado que há doentes que atingem remissão espontânea, nos quais se poderia evitar a toxicidade terapêutica)⁸. A possibilidade de existirem factores que indiquem, numa fase precoce, o prognóstico da doença é uma hipótese tentadora, sucessivamente investigada por diversos autores em múltiplos estudos, pelo facto de permitirem influenciar os acontecimentos a longo prazo¹.

Existem diversas razões para se procurar estabelecer factores de prognóstico, de acordo com os vários intervenientes no processo da AR: a) o doente, que precisa de planear o seu emprego e

finanças e de se preparar para eventuais mudanças sociais e emocionais; b) os prestadores de cuidados, que têm que gerir fundos e contingências; c) os avaliadores da incapacidade, que têm que compreender até que ponto qualquer incapacidade pode persistir ou progredir; d) os médicos, que têm que escolher a terapêutica com melhor relação custo/benefício para cada doente⁹.

Factores de prognóstico

Os estudos efectuados com o objectivo de avaliar factores de prognóstico na AR variam em desenho, duração, selecção de doentes e escolha das medidas de «outcome», tornando a comparação e a interpretação difíceis⁵.

Uma variável, para ser considerada factor de prognóstico, tem de estar presente no início da doença, deve ser independente do seu estadio, simples de medir e reproduzível. Os nódulos reumatóides e as erosões radiográficas geralmente surgem demasiado tarde na evolução para se iniciar uma terapêutica eficaz⁸. Com aquelas características podemos apontar o sexo, a presença de HLA DR4 ou seus subtipos, a existência de factores reumatóides séricos e a alteração de glicosilação da Ig G sérica. Relativamente ao sexo, admite-se que a doença é mais agressiva em mulheres e que os homens têm maior percentagem de remissão espontânea¹⁰. Um estudo retrospectivo realizado em 287 doentes com AR internados por diversos motivos encontrou como factor de maior risco para destruição articular o sexo feminino¹¹. Neste estudo foi também avaliada a presença de HLA DR4, anticorpos antiqueratina e factor antiperinuclear, pelo facto de não variarem com a evolução da doença, não tendo sido encontrada qualquer associação com maior risco de destruição articular¹¹.

Num estudo prospectivo em 132 mulheres com AR precoce foi investigado o valor prognóstico de variáveis clínicas, laboratoriais, genéticas, radiográficas e funcionais, verificando-se que as mais preditivas do índice erosivo em radiografias de punhos, mãos e pés foram: a existência de factores reumatóides Ig M e Ig G, a alta percentagem de oligossacáridos de Ig G sem resíduos terminais de galactose (Gal (0)) e o valor inicial do índice de diminuição da entrelinha articular⁷.

Factores classicamente admitidos como prognósticos são a idade de início da doença e a pre-

sença de factores reumatóides, associando-se esta a uma evolução mais agressiva. Um estudo retrospectivo tendo em conta estas variáveis e avaliando como acontecimentos finais a classe funcional, o índice erosivo radiográfico e a mortalidade concluiu que a presença de factores reumatóides em grupos distintos de doentes mais jovens e idosos condiciona um curso idêntico da doença, com pior evolução em ambos os grupos, em comparação com a sua ausência. Verificou-se um excesso de mortalidade estatisticamente significativo nos doentes seropositivos para os factores reumatóides em relação à população geral, mas não nos seronegativos¹². A maior agressividade da doença em mulheres seropositivas é corroborada por outros estudos, entre os quais um de natureza prospectiva efectuado em 400 mulheres (214 com início da doença antes dos 65 anos e 186 com início após os 65 anos), que demonstra maior probabilidade de remissão clínica no grupo mais idoso, e que as seropositivas, com HLA DR 4 e com parâmetros de inflamação mais elevados no início tinham maior probabilidade de desenvolver erosões radiográficas¹³.

Um estudo prospectivo efectuado em 95 doentes com AR de início recente (duração inferior a 1 ano) concluiu que a dor e o grau de incapacidade (avaliado pelo *Health Assessment Questionnaire* - HAQ) ao fim de um ano se correlacionam mais fortemente com o seu próprio grau de gravidade no início do que com outras variáveis³.

A importância da referência precoce à Consulta de Reumatologia e da intervenção terapêutica o mais cedo possível é vital para prevenir a incapacidade a longo prazo¹. Alguns estudos verificaram que, em 70 a 93% dos doentes que desenvolvem erosões radiográficas, estas surgiram nos primeiros dois anos de doença^{14,15}. O estadio precoce da doença é de importância patogénica única, pois é quando a inflamação articular, a perda de massa óssea e o surgimento de erosões são máximos (em 3 anos de AR activa, os doentes perdem cerca de 20% da massa óssea da anca)¹. Por este motivo, conclui-se que não se ganha nada em esperar para se instituir uma terapêutica eficaz numa doença activa precoce, momento em que o organismo a tolera melhor e tem melhor capacidade funcional.

Os mecanismos autoimunes têm um papel fundamental na patogénese da doença. A presença de HLA DR4 em doentes com AR associou-se a

maior risco de desenvolver vasculite e síndrome de Felty¹⁶. Vários estudos referem a sua associação com maior grau de destruição articular^{5,13,16}, sendo este um assunto controverso: alguns autores defendem que a sua presença se associa a maior risco relativo de desenvolver AR¹⁴, ou a desenvolvê-la mais cedo do que os DR4 negativos¹⁰. Mais importante do que a simples presença deste alelo parece ser a existência de um epítopo partilhado em alelos susceptíveis: um estudo prospectivo em 58 doentes com AR precoce investigou as frequências genéticas de alelos HLA DRB1 e a progressão clínica e, quer radiográfica quer por RMN, da doença em cerca de 1 ano. Dos alelos considerados susceptíveis para AR encontrou-se alta frequência de 0101 e 0405. Verificou-se que o grupo de doentes com concordância de alelos teve progressão mais rápida de sintomas, alterações laboratoriais e radiográficas e de score de hipertrofia sinovial e erosão em RMN¹⁷.

A presença de factores reumatóides séricos no início da doença ou pouco tempo depois é classicamente associada a pior prognóstico, maior probabilidade de desenvolver erosões^{5,10,13,14} e menor possibilidade de remissão¹³. Alguns autores defendem que a presença de factor reumatóide Ig A teria melhor correlação com o prognóstico do que o doseamento de factor reumatóide total^{14,18}.

O nível de Gal(0) adicionado ao título de factor reumatóide em doentes com sinovite precoce é um indicador simples e útil de prognóstico de desenvolvimento da AR. No sentido de procurar saber se o nível de agalactosil Ig G no início da doença tem utilidade clínica no seguimento a longo prazo foi feito um estudo prospectivo com seguimento mínimo de 4 anos em 64 doentes; verificou-se que o seu valor variava com o tempo e concluiu-se que apenas a combinação, no início, do nível de Gal (0) com a força de prensão, idade e sexo do doente conferiam um poder preditivo que variava entre 78 e 95%¹⁹.

Uma revisão dos estudos mais bem desenhados sobre factores de prognóstico na AR aponta como equívocos os factores sociodemográficos (sexo e idade de início, bem como o *status* socioeconómico) e refere haver relação entre a presença de HLA DR4 e a doença mais progressiva. Segundo esta revisão, a VS elevada surgia associada a pior evolução em 50% dos estudos, o valor de hemoglobina, leucograma e plaquetas não tinham qualquer valor e o aumento da PCR, isotipos dos

factores reumatóides e presença de anticorpos antinucleares (AAN) tinham resultados inconsistentes. Encontrou-se uma precisão de previsão entre 70 a 80% para o surgimento de erosões radiográficas com a associação: factores reumatóides IgM positivos e erosões no início + actividade da doença e/ou capacidade funcional e/ou VS/PCR e/ou HLA DR4⁵.

A RMN surgiu como um método sensível para detectar precocemente (até 6 meses após o início da doença) erosões articulares no punho e mão, possibilitando identificar, numa fase muito inicial, as formas mais erosivas, evitando uma terapêutica agressiva nas formas mais ligeiras. Também a observação de edema da medula óssea e de sinovite, por esta técnica, foram significativamente preditivos de erosões, que surgiram apesar do uso de fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs) e da melhoria clínica e laboratorial da inflamação, num estudo efectuado em 42 doentes com AR inicial²⁰. A medição do volume de membrana sinovial, por RMN do punho, em doentes com AR inicial, correlacionou-se significativamente com o surgimento de erosões em RMN e radiografia convencional, do seguinte modo: um volume de membrana sinovial $\geq 10 \text{ cm}^3$ teve um valor preditivo de 80% em relação à progressão erosiva no ano seguinte; um volume $< 5 \text{ cm}^3$ teve um valor preditivo de 100% em relação à ausência de progressão erosiva no ano seguinte²¹.

Em resumo, a análise de alguns estudos relevantes leva a propor como factores de prognóstico para três variáveis diferentes em doentes com AR:

1. Factores de prognóstico para o desenvolvimento de erosões:

A presença de factores reumatóides isoladamente permite em 70% dos casos prever mau prognóstico. A presença de factores reumatóides associada a outras variáveis (como DAS, HLA DR4) tem um valor preditivo positivo de 81 a 89% e um valor preditivo negativo de 51 a 68% para o surgimento de erosões⁹.

2. Factores de prognóstico para incapacidade funcional:

O valor do HAQ, um dos questionários actualmente mais usados para avaliar a incapacidade funcional nestes doentes, aumenta com a duração da doença, tal como comprovado em vários estudos; alguns dos quais concluem que o pior estadio funcional no início da doença é um dos

melhores preditores do *outcome* subsequente²².

O *ERAS, early RA study group*, foi estabelecido em 1987 e realizou um estudo em 713 doentes com AR precoce, com 3 anos de seguimento em que se demonstrou que: O valor do HAQ isoladamente dava 62% de previsão de prognóstico; um valor elevado ($\geq 1,87$) em mulheres indicava pior prognóstico em 79% delas (classes funcionais II e III); um valor baixo ($\leq 0,25$) em homens indicava bom prognóstico em 68% deles (classe funcional I); um valor intermédio não era preditivo do prognóstico²³.

3. Factores de prognóstico para mortalidade:

Um estudo realizado por Heliövaara demonstrou que havia um aumento da mortalidade, independentemente da causa, em doentes com AR seropositiva erosiva, relativamente aos doentes com AR seronegativa e não erosiva²⁴.

Como conclusão, podemos dizer que: a) seleccionar factores de prognóstico da AR com um valor preditivo de 90 – 95% é o grande objectivo a alcançar; b) as alterações radiográficas são mais facilmente previsíveis do que a capacidade funcional e a morte; c) é mais fácil prever uma AR grave do que ligeira a moderada; d) valores mais extremos das variáveis usadas como factores de prognóstico são mais preditivos do que valores intermediários (sendo estes mais frequentes); e) a presença de factores reumatóides é ainda o melhor factor isolado de prognóstico para a evolução radiográfica e actividade da doença, mas não para a capacidade funcional⁹.

Seguimento dos doentes com artrite reumatóide

Dadas as características desta doença reumática geralmente crónica, com tendência para causar lesão articular irreversível e incapacidade em mulheres e homens na idade activa, é importante que o médico que segue estes doentes, não só conheça detalhadamente as manifestações inflamatórias articulares e também extra-articulares associadas, os possíveis factores de prognóstico de evolução mais agressiva e a terapêutica adequada, mas também que ele saiba fazer uma correcta monitorização da actividade e da lesão, bem como da qualidade de vida destes doentes²⁵.

No seguimento de doentes com AR precoce, por vezes não temos uma resposta laboratorial de fase aguda (aumento de VS e/ou PCR) nem destruição articular, sendo a osteopénia periarticular das mãos o primeiro sinal objectivo da doença. A absorciometria de dupla energia

(DEXA) das mãos, que detecta alterações na massa óssea em períodos tão curtos como 3 meses de evolução, sendo influenciada principalmente pela actividade da doença e pela função da mão é, por isso, um bom indicador de evolução¹.

Alguns estudos referem uma percentagem de 43 a 85% de incapacidade permanente para o trabalho em doentes com AR entre 8 a 11 anos de evolução, apontando como factores de risco a idade de início da doença, parâmetros da doença (duração, incapacidade, alterações radiográficas, número de critérios do *American College of Rheumatology* – ACR), parâmetros do trabalho (qualificação vocacional, características do trabalho) e condições sociais. No sentido de averiguar se é possível prever, em AR de início recente, que doentes vão apresentar incapacidade permanente para o trabalho, foi feito um estudo prospectivo com 73 doentes em idade laboral e com menos de 1 ano de evolução da AR, seguidos durante 6 anos. Verificou-se que o declínio mais rápido na quantidade de doentes empregados ocorreu nos primeiros 3 anos de doença, e as variáveis relacionáveis com a incapacidade permanente para o trabalho foram: a idade (a partir dos 50 anos), pior classe funcional, VS ≥ 60 e maior duração da doença (7 a 12 meses)⁴.

A actividade da doença pode ser periodicamente avaliada segundo os parâmetros sugeridos pelas *International League of Associations for Rheumatology/World Health Organization* (ILAR/WHO), que são: a dor avaliada pelo doente com uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm; a avaliação global com uma EVA pelo doente e pelo médico; a contagem do número de articulações dolorosas e tumefactas (máximo de 28 articulações) e o valor da velocidade de sedimentação eritrocitária²⁵. Os critérios de actividade da doença (*Food and Drug Administration* – FDA, 1986) são: presença de pelo menos 3 entre os seguintes parâmetros: 6 ou mais articulações dolorosas, 3 ou mais articulações tumefactas, rigidez matinal ≥ 45 minutos, VS ≥ 28 mm/1^a h.

A funcionalidade (avaliada segundo as classes funcionais de Steinbrocker ou do ACR ou pelos questionários HAQ ou *Arthritis Impact Measurement Scales* – AIMS) é uma medida do grau de independência dos doentes importante no seu seguimento, e cuja alteração pode reflectir um efeito terapêutico eficaz. Um estudo prospectivo realizado em 132 mulheres durante cerca de 12 anos concluiu que, nos primeiros 12 anos de AR,

a actividade da doença é o determinante mais importante para a perda de capacidade funcional. A destruição articular radiográfica aumentou ao longo dos anos, mas nunca foi o determinante principal da capacidade funcional medida por HAQ²⁶.

Compreensivelmente afectada nesta doença é a qualidade de vida, cujo conceito se refere a aspectos como melhor funcionalidade, redução de sintomas, melhoria do humor e sensação de bem-estar. Ela é uma componente importante da saúde e uma medida dos cuidados médicos. Há vários instrumentos de medida da qualidade de vida aplicáveis a estes doentes, sendo útil escolher os que reflectem melhoria em doentes que têm evolução favorável relevante da funcionalidade e actividade de doença; um estudo prospectivo feito neste sentido aponta como mais fiéis os questionários *Rheumatoid Arthritis Quality Of Life* (RAQOL) e *Nottingham Health Profile* (NHP)²⁵.

A lesão articular, nesta doença, é classicamente avaliada por radiografia convencional das mãos e punhos. Como alteração inicial podemos distinguir uma osteopénia periarticular, e depois edema das partes moles, estreitamento da entrelinha articular, erosões e desvios articulares. Existem vários índices para avaliar e quantificar de modo evolutivo as alterações radiográficas, sendo um dos mais utilizados o de Larsen. Como já referi, actualmente dispomos de uma técnica mais sensível, embora não tão acessível, para avaliar e quantificar as alterações estruturais e metabólicas articulares: a ressonância nuclear magnética detecta erosões nos primeiros 6 meses de doença, pode medir o volume total da sinovial nas mãos e punhos no início da doença e apresenta boa correlação com o aparecimento futuro de erosões.

Como síntese, um grupo de autores americanos apresenta uma proposta de protocolo *standard* de avaliação da AR – *Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis* (SPERA) para ser preenchido em 30 a 45 minutos, o qual inclui medições de actividade inflamatória, lesão articular e acontecimentos a longo prazo, como base para estudos clínicos com objectivos precisos. O protocolo regista dados demográficos, critérios ACR de diagnóstico, classe funcional ACR, história familiar de AR, manifestações extra-articulares, comorbilidade e hábitos tóxicos, cirurgia articular, índice radiográfico, avaliação laboratorial, peso, altura, pressão arterial, contagem arti-

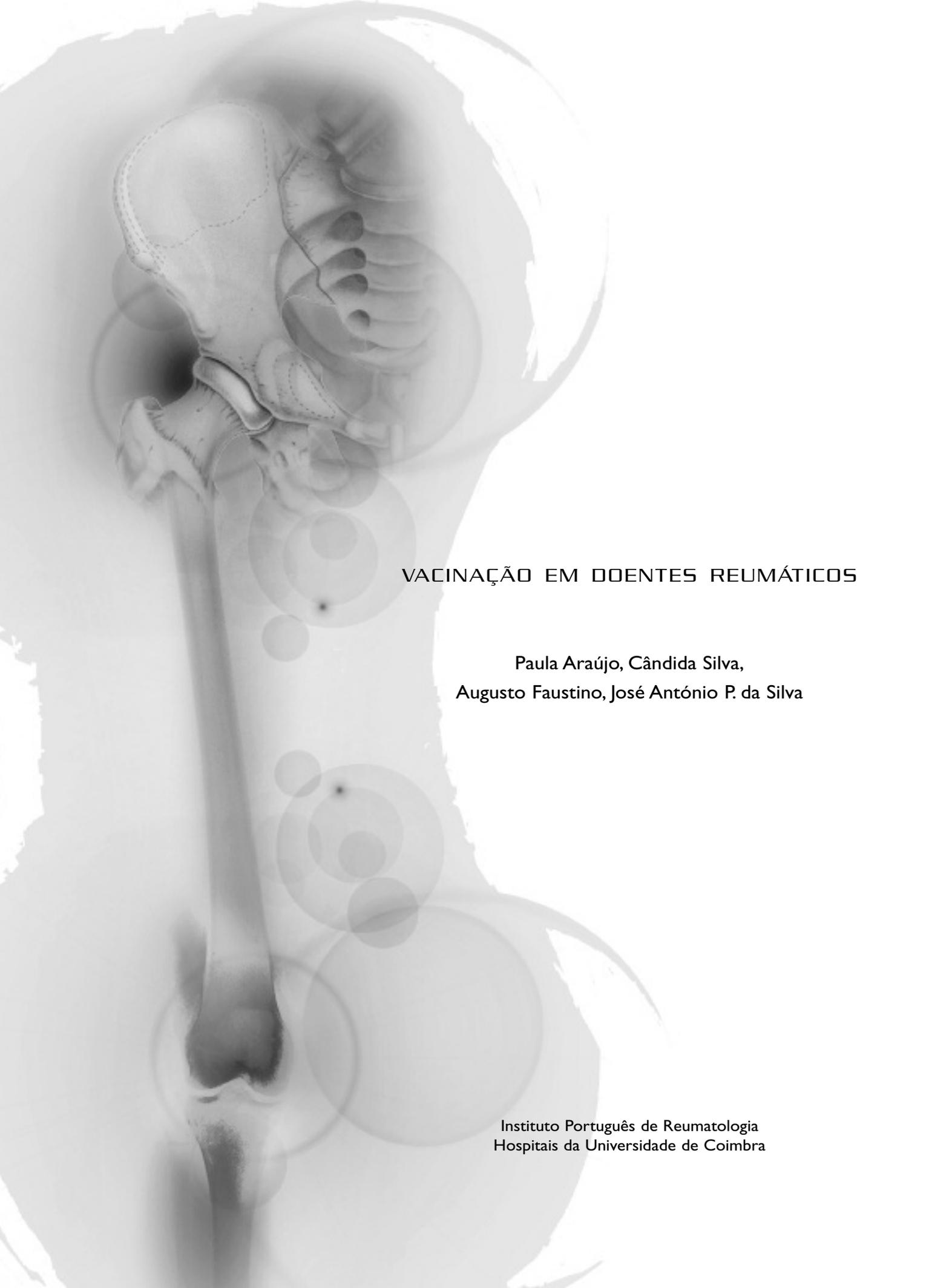
cular para dor, tumefacção, deformação e cirurgia, testes funcionais, terapêutica actual e anterior e custos com a doença²⁴.

Em conclusão podemos afirmar que, sendo a artrite reumatóide uma doença crónica, progressiva e com tendência para evoluir para a incapacidade, como médicos reumatologistas temos necessidade de, não apenas diagnosticar e medicar estes doentes, mas também de acompanhar (e transformar) a evolução da sua doença, numa perspectiva abrangente. Por um lado, a admissão da existência de factores precoces de prognóstico, por outro a aplicação de critérios de actividade da doença, de questionários de avaliação funcional e da qualidade de vida e de protocolos que combinam alguns destes instrumentos de medida, tornam o acompanhamento dos nossos doentes com artrite reumatóide mais padronizado, mais abrangente e, portanto, mais personalizado e eficiente.

Referências Bibliográficas

1. Emery P, Salmon M; "Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission?" ; *Ann Rheum Dis* 1995 Dec; 54 (12); 944-947
2. MacGregor A., Silman A.; " Rheumatoid Arthritis; Classification and Epidemiology" in Klippel and Dieppe. *Rheumatology*. Mosby, 2nd edition 1998; 5,2.1- 2.6
3. Heide A., Jacobs J., Haanen H., Bijlsma J; "Is It Possible to Predict the First Year of Pain and Disability for Patients with Rheumatoid Arthritis?"; *J. Rheumatol* 1995; 22:8; 1466-1470
4. Mau W., Bornmann M., Weber W., Weidemann H., Hecker H., Raspe H.; "Prediction of Permanent Work Disability in a Follow-up Study of Early Rheumatoid Arthritis: Results of a Tree Structured Analysis Using Recpam "; *Br. J. Rheumatol*. 1996; 35: 652-659
5. Zeben D., Breedveld E; " Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis"; *J. Rheumatol* 1996; vol 23, suppl. 44; 31-33
6. Pincus T., Callahan L. E; " Taking Mortality in Rheumatoid Arthritis Seriously – Predictive Markers, Socioeconomic Status and Comorbidity"; *J. Rheumatol*. 1986; 13: 841-845
7. Zeben D., Hazes J., Zwinderman A., Vandenbroucke J., Breedveld E; "Factors Predicting Outcome of Rheumatoid Arthritis: Results of a Follow-up Study"; *J. Rheumatol*. 1993; 20:8; 1288-1296
8. Young A.; "Short-Term Outcomes in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis"; *Br J Rheumatol* 1995; 34 (suppl. 2): 79-86
9. Young A., Heijde D.; " Can We Predict Aggressive Disease?"; *Baillière's Clin Rheumatol*, Feb 1997;11(1): 27-48
10. Mottonen T., Paimela L., Repo M., Kautiainen H., Ilonen J., Hannonen P.; " Only High Disease Activity and Positive Rheumatoid Factor Indicate Poor Prognosis in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated with Sawtooth Strategy"; *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 533-539
11. Belghomari H., Saraux A., Allain J., Guedes C., Youinou P, le Goff P ; " Risk Factors for Radiographic Articular Destruction of Hands and Wrists in Rheumatoid Arthritis"; *J Rheumatol* 1999;26:12; 2534-2538
12. Schaardenburg D., Hazes J., Boer A, Zwinderman A, Meijers K., Breedveld E; " Outcome of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age and Rheumatoid Factor at Diagnosis"; *J Rheumatol* 1993; 20:1; 45-52

13. Pease C., Bhakta B., Devlin J., Emery P; "Does the Age of Onset of Rheumatoid Arthritis Influence Phenotype? A Prospective Study of Outcome and Prognostic Factors"; *Rheumatology* 1999; 38: 228-234
14. Heijde D., Riel P, Rijswijk M., Putte L.; "Influence of Prognostic Features on the Final Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature"; *Sem Arthr Rheum* vol 17, n° 4 (May), 1998: 284-292
15. Stenger A. et al; " Early Effective Suppression of Inflammation in rheumatoid Arthritis Reduces Radiographic Progression"; *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1157-1163
16. Wagner U. et al; " HLA Markers and Prediction of Clinical Course and Outcome in Rheumatoid Arthritis"; *Arthr Rheum* Feb 1997; 341-351
17. Tanaka N., Masuko T., Ishii S.; "A Retrospective Study Using Nail Clippings of Rheumatoid Susceptible Alleles of HLA-DRB1 as a Prognostic Factor in Early Rheumatoid Arthritis"; *J Rheumatol* 1999; 26:4; 767-772
18. Jónsson T., Valdimarsson H.; " Prognostic Value of Rheumatoid Factors in Rheumatoid Arthritis"; *J Rheumatol* 1995; 22:3; 571-2
19. Smith K., Sumar N., Sinclair H., Roitt I., Isenberg D., Young A.; "Agalactosyl IgG (Gal (0)) – An Analysis of its Clinical Utility in the Long-Term Follow-up of Patients with Rheumatoid Arthritis"; *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1063-1066
20. McQueen F et al; "Magnetic Resonance Imaging of the Wrist in Early Rheumatoid Arthritis Reveals Progression of Erosions Despite Clinical Improvement"; *Ann Rheum Dis* 1999;58: 156-163
21. Ostergaard M. et al; "Magnetic Resonance Imaging – Determined Synovial Membrane Volume as a Marker of Disease Activity and a Predictor of Progressive Joint Destruction in the Wrists of Patients with Rheumatoid Arthritis"; *Arthr Rheum* 1999; 42 :5; 918-929
22. Scott D.; " Prognostic Factors in Early Rheumatoid Arthritis"; *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 24-29
23. Heliövaara M., Aho K., Knekt P. Et al; " Rheumatoid Factor, Chronic Arthritis and Mortality"; *Ann Rheum Dis* 54: 811-814
24. Wells G. et al ; "Sensitivity to Change of Generic Quality of Life Instruments in Patients with Rheumatoid Arthritis: Preliminary Findings in the Generic Health OMERACT Study"; *J Rheumatol* 1999;26:1; 217-221
25. Bakker K., Buck M., Zeben D., Zwinderman A., Breedveld F, Hazes J.; "Long-Term Course and Outcome of Functional Capacity in Rheumatoid Arthritis"; *Arthr Rheum* 1999; 42: 9; 1854-1860
26. Pincus T., Brooks R., Callahan L.; "A Proposed 30-45 Minute 4 Page Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis (SPERA) That Includes Measures of Inflammatory Activity, Joint Damage, and Longterm Outcomes"; *J Rheumatol* 1999; 26:2; 473-480



VACINAÇÃO EM DOENTES REUMÁTICOS

Paula Araújo, Cândida Silva,
Augusto Faustino, José António P. da Silva

Instituto Português de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

As doenças infecciosas continuam a ser uma causa importante de morbilidade e de mortalidade nos doentes reumáticos imunodeprimidos. Assim a prevenção das infecções e a avaliação da importância da vacinação devem ser uma prioridade na prática clínica.

Neste artigo são apresentadas as principais indicações de vacinação em doentes reumáticos, actualmente recomendadas, salientando a sua eficácia, segurança, doses óptimas, esquema de posologia e factores adjuvantes.

O uso de vacinas vivas está contra-indicado nos doentes reumáticos imunodeprimidos, e só deve ser administradas após 3 meses de suspensão da terapêutica imunossupressora. A reintrodução da terapêutica imunossupressora deverá ser efectuada 2 semanas após o uso de uma vacina viva. Se o doente for imunizado durante a toma de imunossupressores pode não atingir uma resposta imune adequada, devendo-se assumir que não está imunizado e repetir a imunização após 3 meses de suspensão da terapêutica.

As vacinas que usem uma toxina ou um microorganismo inactivo estão indicadas e na maioria dos casos são bem toleradas e eficazes.

As vacinas do tétano, difteria, pneumocócica e influenza são eficazes e o seu potencial benefício e de segurança justificam o seu uso nos doentes reumáticos imunodeprimidos.

ABSTRACT

Infectious diseases remain a major cause of morbidity and mortality in immunosuppressed rheumatic patients. Prevention and consideration of vaccines are a priority in medical practice.

In this paper we review the most important indications for vaccination of rheumatic patients, discussing their efficacy, safety, optimal dosages, dosing schemes and adjuvant factors.

Live agent vaccines are contra-indicated in immunosuppressed patients and should only be administered three or more months after withdrawal of immunosuppressive therapy. Therapy can be reinstated two weeks after vaccination. Vaccination during immunosuppressive therapy should be considered inefficient.

Vaccines based on toxins or inactive agents are indicated and usually efficacious and well tolerated. Vaccines against tetanus, diphtheria, pneumococci and influenza are efficient and their potential risk and benefit justify their use in immunodepressed patients.

VACINAÇÃO EM DOENTES REUMÁTICOS

Paula Araújo*, Cândida Silva**,
Augusto Faustino***, José António P. da Silva****

Introdução:

A prevenção duma infecção é claramente preferível e muitas vezes mais fácil do que o seu tratamento.

Apesar da melhoria de sobrevida da maioria dos doentes reumáticos, as infecções são a maior causa de morbilidade e mortalidade, nomeadamente nas doenças do tecido conjuntivo. O efeito combinado da actividade da doença associado ao uso de terapêuticas imunossupressoras parece ser o responsável.

Na artrite reumatóide (AR), as infecções, a doença renal e a insuficiência respiratória são as principais causas de morte¹. No Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), também as infecções são a maior causa de morbilidade (27%) e estão a par com a actividade da doença como causa de mortalidade (28.9%)². Alguns autores defendem que o agravamento da doença também pode ser devido a intercorrências infecciosas³.

Assim a vacinação deve ser uma prioridade no manejo clínico de todos os doentes reumáticos, mas sobretudo nos imunodeprimidos, podendo melhorar a sua sobrevida.

No entanto as indicações de vacinação, continuam mal definidas na maioria dos livros de texto, nomeadamente para os doentes que podem ter um maior benefício: «A imunização de doentes lúpicos com as vacinas influenza e anti-pneumocócicas (e provavelmente também para outras vacinas) é segura e eficaz. Os doentes que recebem doses elevadas de imunossupressores podem não ter respostas protectoras adequadas,

devido à alteração na produção de anticorpos»⁴.

Variados relatos da literatura^{5, 6, 7, 8} continuam a evidenciar receios sobre a possibilidade da vacinação desencadear ou agravar doenças autoimunes.

Apesar das controvérsias que rodeiam este tema, neste artigo são apresentadas as principais indicações de vacinação em doentes reumáticos, actualmente recomendadas.

Considerações gerais.

A avaliação das indicações e riscos de vacinação deve ser feita em todos os doentes reumáticos, havendo no entanto que dividi-los em 2 grandes grupos:

1. Doentes reumáticos **imunocompetentes**, os quais apresentam um esquema de vacinação que não difere do esquema proposto para a população geral.

2. Doentes reumáticos **imunodeprimidos**, que apresentam um esquema de vacinação próprio. É nestes doentes que a indicação de vacinação é prioritário, mas onde por vezes se obtém uma menor eficácia.

É importante conhecer as recomendações padrão de vacinação (Tabela 1), mas a sua indicação e prescrição nos doentes reumáticos deve ser personalizada e adaptada a cada doente, em função dos diferentes níveis de imunossupressão, do tipo de doença reumática e dos mecanismos de acção dos fármacos usados para a sua abordagem terapêutica.

Como se pode observar na Tabela 1, a principal diferença entre o esquema de vacinação da **população saudável** e do grupo de **doentes reumáticos imunocompetentes**, está nas indicações da *vacina Pneumocócica e Influenza*. Na população saudável, a indicação corrente consiste em efectuar a vacinação apenas sob determinadas circunstâncias (idade superior a 65 anos); nos doentes reumáticos imunocompetentes as vacinas Pneumocócica e Influenza são recomendadas.

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

** Interna do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

*** Reumatologista do Instituto Português de Reumatologia

**** Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Tabela 1. Guia prático de intervenção preventiva (Vacinação/Imunoglobulinas) da população saudável e dos diferentes grupos de doentes reumáticos⁹

Vacinas	Indivíduos Saudáveis	Doentes reumáticos sem terapêutica imunossupressora	Terapêutica imunossupressora	Asplenia/hipoesplenia (5% LES)
Vacinas vivas:				
Papeira, sarampo, rubéola	++	++	-	++
Polio oral	++	++	-	-
<i>Bacillo Calmette-Guérin</i>	±	±	-	±
Outras vacinas:				
Pneumococos	±	++	++	++
Meningococos	±	±	+	++
<i>Hemophilus Influenzae B</i>	±	±	+	++
Influenza	+	++	++	+
Hepatite B	++	++	++	++
Polio inactivada	++	++	++	++
Toxóides:				
Tétano	++	++	++	++
Difteria	++	++	++	++
Imunoglobulinas: (após exposição)				
Papeira	±	±	++	±
Varicela	±	±	++	±

Geralmente contra-indicado

± Razoável sob determinadas circunstâncias

+ Geralmente recomendado

++ Altamente recomendado

Uma das questões mais difíceis é a definição de «imunodeprimido» na nossa população de doentes. Um dos esquemas mais simplificados é o da *British Society of Rheumatology*¹⁰ que propõe, as seguintes considerações gerais em doentes medicados com imunossupressores e/ou corticosteróides:

1. O uso de vacinas vivas (quadro 1) está contra-indicado nestes doentes.

2. A administração de uma vacina viva pode ocorrer após **pelo menos 3 meses de suspensão da terapêutica imunossupressora.**

3. A introdução da terapêutica imunossupressora deverá ser realizada 2 semanas após a vacinação com uma vacina viva.

4. Se o doente for imunizado durante a toma de imunossupressor, este poderá não atingir uma resposta imune adequada, devendo-se assumir que não está imunizado e repetir a imunização 3 meses após a suspensão da terapêutica.

5. Considerar o uso de imunoglobulinas se existir um «contacto de risco» (por ex. varicela e

sarampo)

Nos doentes medicados com corticosteróides em doses moderadas ou elevadas por mais de duas semanas, sugere-se que não sejam administradas vacinas vivas. A dose baixa de corticosteróides, é definida neste caso como um valor inferior ou igual a 10 mg/dia. Doses acima dos 20mg são tidas como imunossupressoras.

O uso de vacinas vivas não está contra-indicado se:

1. A duração da corticoterapia for inferior a 2 semanas

2. O esquema de corticoterapia administrado for em dias alternados e de curta duração

3. A via de administração do corticosteróide for tópica, intraarticular ou periarticular

4. A corticoterapia constituir um esquema de terapêutica de substituição fisiológica (por ex. insuficiência supra-renal).

Os doentes reumáticos que estão a receber **terapêuticas biológicas** (etanercept/infliximab) devem evitar as vacinas vivas¹¹, e de preferência fa-

Quadro 1. Classificação das vacinas com base na sua composição

Vacinas vivas	Rubéola, sarampo, polio, BCG, febre amarela
Vacinas inactivadas	<i>Closteridium pertussis</i>
Vacinas contendo compostos imunizadores	Influenza e pneumococos
Vacinas contendo toxóides	Tétano e difteria

zer toda a vacinação antes do seu início.

Apresentam-se de seguida as principais recomendações de imunização na prevenção das doenças infecciosas dos doentes reumáticos, salientando a sua eficácia, segurança, doses óptimas, esquema posológico e factores adjuvantes.

A. Vacina do Tétano e Difteria

É uma vacina inactiva composta de toxóides. É fortemente recomendada em indivíduos saudáveis e em doentes reumáticos.

O esquema de imunização é composto por uma primeira série de 3 doses às 0/4-8/6-12 semanas, aos 12- 13 anos, seguido duma reimunização de 10/10 anos.

A vacina não apresentou reacções adversas nos doentes com LES, tendo 90% atingido níveis protectores de anticorpos, tendo sido detectada uma tendência para uma resposta menos intensa nos indivíduos com doença activa (medida pelo SLEDAI ou LACC) e nos medicados com imunossuppressores¹².

Após a vacina do tétano foram registados casos de produção cruzada de anticorpos anti-DNA e de evolução para uma doença auto-imune; 12 dos 19 casos que desenvolveram poliartrite satisfaziam os critérios do ARA para AR¹³.

B. Vacina Pneumocócica

As infecções a pneumococos (sépsis, pneumonia, meningite) são uma causa frequente de doença e morte nos doentes reumáticos medicados com imunossuppressores ou prednisona numa dose ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas. Estas observações têm sido feitas especialmente no LES^{14, 15, 16} em que, para além da imunossupressão são factores de risco a presença de síndrome nefrótica, hipoesplenia, deficiências do comple-

mento, deficiência de opsonização ou *deficit* de quimiotaxia⁹.

É uma vacina bacteriana inactiva. Está indicada em todos os indivíduos com idade superior a 65 anos¹⁷, e a todos os doentes reumáticos imunodeprimidos com idades compreendidas entre os 2 e os 64 anos exclusive (Tabela 2). Respeitadas as reservas acima descritas, a vacina pneumocócica está indicada quer antes, quer depois da administração de terapêutica imunossupressora ou de prednisona em doses ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas.

Tabela 2. Indicações da Vacina Pneumocócica¹⁸

- ≤ 65 anos
- > 2 anos e < 64 anos e com:
 - Doenças crónicas (sobretudo nos imunodeprimidos)
 - Imunossuppressores
 - Prednisona (dose ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas)
 - Residentes em lares
 - Esplenectomia funcional ou cirurgia (risco infecção a pneumococos)

O esquema de imunização¹⁸ consiste numa única dose de vacina. A reimunização está indicada apenas em doentes de alto risco, especialmente se esplenectomizados (idealmente 2 semanas antes da cirurgia) ou com asplenia funcional, se apresentarem infecções pneumocócicas recorrentes ou se a primeira imunização tiver sido efectuada sob o efeito de altas doses de imunossuppressores¹⁹.

O momento de reimunização é controverso e a opção de administração varia consoante os médicos assistentes:

- 6 / 6 anos ou de 5/5 anos²⁰
- cada 2 ou 3 anos (justificado pelo risco de diminuição do título de anticorpos com o tempo)
- administração variável consoante o título de anticorpos (avaliado cada 1 ou 2 anos)

Nos doentes com elevado risco para infecção e cujo título de anticorpos anti-pneumococos é inadequado recomenda-se a profilaxia diária com penicilina¹⁸.

Apesar de ainda não ter sido estabelecido para

nenhum serótipo de pneumococos o nível de anticorpos protector, a prática clínica mostra que os doentes com valores inferiores a 300 mg anticorpo N/ml de soro têm maior número de episódios infecciosos²³.

A **segurança** da vacina pneumocócica foi questionada por alguns autores que sugerem: 1) um elevado risco da vacina desencadear uma infecção a pneumococos nos doentes com LES e asplenia ou hipoesplenia; 2) indução de um quadro clínico *Lupus-like*²¹. Outro risco relatado consiste num aumento transitório e da carga viral RNA nos doentes HIV-1²². No entanto, num estudo com 73 doentes, a vacina revelou-se segura, sem aumento do número de infecções ou da actividade da doença¹².

A **eficácia** da vacina pneumocócica é controversa e varia consoante os estudos. Alguns autores verificaram um deficit da resposta imunológica no LES²³, nos imunodeprimidos e nos esplenectomizados.

Outros autores observaram uma «eficácia protectora» de 77% nos LES moderadamente imunodeprimidos, e uma má resposta imunológica nos doentes gravemente imunodeprimidos²³.

Nos doentes com AR medicados com metotrexato, foi evidenciada uma menor resposta à vacina, sobretudo se tiverem idade superior a 60 anos. Por isso, se possível, a vacinação deve fazer-se antes da introdução do fármaco²⁴.

Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), e apesar da resposta imunológica à vacina não ser a desejável em alguns grupos de doentes, «o potencial benefício e a segurança da vacina justificam o seu uso nos doentes imunodeprimidos»¹⁸. Segundo estimativas anuais do CDC e do Colégio Americano dos Médicos Especialistas em Imunização dos adultos, o efeito da implementação total dos «*guidelines*» da vacina pneumocócica seria responsável por uma redução de 20.640 mortes / ano^{6, 25}.

C. Vacina da Influenza

A influenza é uma infecção respiratória altamente contagiosa, frequente em doentes reumáticos, nos quais pode desencadear agudização da doença de base.

É uma vacina inactiva composta de duas cadeias (tipo A e tipo B) e preparada anualmente com base nas previsões do tipo de cadeia que irá predominar no Inverno seguinte.

Está **indicada** em todos os indivíduos com

mais de 65 anos, grupo em que a sua utilização resulta numa redução do número de hospitalizações por infecção pneumocócica e da mortalidade (redução de 9.800 mortes/ano)^{6, 25}.

A administração desta vacina é aparentemente segura e eficaz em indivíduos imunocomprometidos. Todos os profissionais de saúde devem ser vacinados contra a influenza uma vez que podem transmitir o vírus a doentes em risco.

O **esquema de imunização** é anual, e antes do período de maior risco de infecção viral (início ou meio do Outono).

A protecção induzida pela vacina está estabelecida cerca de 2 semanas após a sua administração e persiste por 4 a 6 meses.

Os estudos sobre a **eficácia** da vacina influenza nos doentes reumáticos são díspares. Alguns autores observaram que a resposta imunológica à vacina é inferior em doentes imunodeprimidos (sobretudo se medicados com corticosteróides) e na população com mais de 65 anos (neste grupo a vacina é eficaz em apenas 30 a 40% dos casos²⁵). Outros autores verificaram uma resposta protectora adequada na AR^{1, 26, 27}.

Sobre a **segurança** da vacina e à semelhança da vacina Pneumocócica, foram observados aumentos transitórios do RNA viral do HIV-1. Também se registaram aumentos da incidência do *S. Guillain-Barré* e uma associação com testes falsamente positivos de ELISA viral de HIV, de HTLV-1 e de Hepatite C²⁸.

Os estudos existentes sobre a vacina influenza como desencadeadora de doença reumática são controversos, tendo sido associada ao aparecimento de poliartralgias, poliartrite e vasculites (púrpura), nomeadamente quando se iniciaram vacinações em grandes grupos populacionais⁵.

Nos doentes com AR a vacinação é recomendada, uma vez que, apesar de existirem relatos de aumento de mialgias e de artralgias⁴, não existe aumento da actividade da doença^{25, 28, 29}. Num estudo publicado em 2000, um grupo de 17 doentes com AR recebeu a vacina, observando-se uma diminuição do número de agudizações nos 6 meses seguintes. O grupo não vacinado apresentou mais episódios gripais, com uma relação de 13 para 4, associando-se a um acréscimo da medicação oral (AINE's e corticosteróides) e do número injeções intra-articulares de corticosteróides²⁹.

No LES a vacina também parece ser segura²⁵ apesar de existirem relatos de envolvimento

renal, após a vacinação^{30, 31}. Estes doentes apresentavam doença activa na altura da vacinação. Num estudo prospectivo recente, com um pequeno número de doentes³², o número de agudizações foi menor no grupo vacinado, apesar da diferença não ser significativa (3 para 6; $p=0.27$). Em todo o caso, não se observou aumento da actividade da doença, mesmo em doentes com envolvimento renal. Assim, a administração da vacina influenza nos doentes com LES é recomendada apenas quando a doença está sob controlo.

Nos doentes com artrite idiopática juvenil, alguns autores defendem a vacinação de doentes submetidos a terapêutica imunossupressora, informando o doente de que alguns sintomas como artralguas, mialgias e febre podem ser agravados^{33, 34}.

Nos últimos 10 anos, foram introduzidos na profilaxia e tratamento da influenza os inibidores da neuraminidase (amantadina, rimantadina). São antivíricos que actuam apenas sobre o vírus influenza tipo A, inibindo a libertação do vírus do interior das células infectadas, impedindo assim a sua disseminação^{35, 36}. Os indivíduos não imunizados expostos ao vírus influenza tipo A são candidatos à profilaxia ou ao tratamento precoce com antivíricos na dose de 100mg 2x/dia durante 2 a 10 semanas, devendo-se reduzir a dose se tiverem idades acima dos 65 anos ou se apresentarem uma insuficiência hepática ou renal.

Podemos concluir que a vacina influenza é segura e eficaz, e recomenda-se a todos os doentes reumáticos. No entanto, está contra-indicada aquando da hipersensibilidade grave aos produtos constituintes do ovo.

B. Vacina da Hepatite B

As vacinas actualmente disponíveis são compostas de proteínas recombinantes e não por um virião derivado do plasma.

A hepatite B continua a ser uma causa importante de doença crónica (incidência da hepatite B aumentou 37% durante a década de 80)²⁵ e os doentes imunodeprimidos apresentam um elevado risco de se tornarem portadores crónicos.

Aproximadamente 5 a 10% das pessoas infectadas evoluem para portadores crónicos do vírus.

A vacinação está indicada em todas as crianças (é realizada nos recém nascidos em Portugal), e nos grupos de risco - profissionais de saúde, adolescentes, adultos jovens sexualmente activos,

toxicodependentes de drogas administradas por via endovenosa, coabitantes de pessoas portadoras do vírus hepatite B, doentes que necessitem de transfusões sanguíneas e derivados sanguíneos com frequência, e indivíduos residentes em áreas endémicas.

O **esquema de imunização** é composto por 3 doses.

A eficácia preventiva é garantida quando as 3 doses da vacina induzem a produção dum nível de anticorpos protectores superior ou igual a 10mUI/ml. Nos indivíduos saudáveis, uma resposta eficaz surge em 85 a 90% dos casos. Nos indivíduos imunodeprimidos (insuficiência renal, diabetes mellitus, doença hepática crónica, infecção a VIH, fumadores, obesidade) a resposta imunológica protectora é frequentemente baixa, pelo que se recomenda a administração duma dose maior ($>40 \mu\text{g}/\text{dose}$)³⁷ ou de 3 doses adicionais. Segundo estimativas anuais do CDC e do Colégio Americano dos Médicos Especialistas em Imunização dos Adultos o efeito da implementação dos «*guidelines*» da vacina da hepatite B resultaria numa redução da mortalidade em 4.050 mortes /ano²⁵.

É uma vacina **segura**, mas raramente pode induzir 3 tipos de manifestações: 1) *Situações transitórias* (vasculite, eritema nodoso, artrite reactiva pós-vacinação^{38, 39}, anafilaxia); 2) *Início ou exacerbação* de doenças reumáticas⁴⁰(AR, LES, poliartralguas, mialgias, doença de Still⁶); 3) *Início ou exacerbação de doenças não reumáticas crónicas* (esclerose múltipla⁴⁰, oclusão da veia central da retina).

A sua administração em doentes com LES, tem sido envolta em controvérsia, uma vez que existem relatos de aparecimento da doença após a vacinação⁴⁰ bem como de surtos graves da doença após a sua administração⁴¹, em doentes em remissão prolongada.

Um estudo, com 14 doentes, não revelou efeitos secundários significativos⁴². No entanto, a magnitude da resposta imune foi inferior nos doentes com LES, quando comparados ao grupo controle, mesmo tendo em conta que todos os doentes estavam medicados com uma dose de prednisolona inferior ou igual a 10mg.

A sua **eficácia** pode estar diminuída nos doentes com insuficiência renal terminal, uma vez que frequentemente não se atingem níveis protectores de anticorpos, necessitando de uma quarta administração para reforço. Este aspecto

foi demonstrado no LES pediátrico e na doença renal⁴³.

O desenvolvimento de AR após a vacinação com vírus da Hepatite B, também foi descrito^{5,44}. Um grupo de 11 indivíduos, detectados em vários programas de vacinação profilática desenvolveram um quadro de poliartrite, 10 cumpriram critérios do ARA para a AR e 9 necessitaram de fármacos modificadores de doença. Curiosamente, todos apresentavam o HLA-DRβ1 alelo 0301 e DQB1 alelo 0201⁴⁴, um haplótipo que não está normalmente associado à AR, mas sim ao LES. Foi proposto que o aparecimento da AR pode ser devido a uma activação específica de células T CD4+10, pela vacina da Hepatite B⁴⁵ em indivíduos geneticamente predispostos.

São necessários mais estudos epidemiológicos em doentes vacinados para a hepatite B, para avaliar a incidência de doenças reumatológicas *de novo* e a sua segurança, nomeadamente nos doentes com LES.

E. Vacina do *Hemophilus Influenzae* tipo B

A infecção pelo *Hemophilus Influenzae* tipo B (meningite, sepsis, epiglote) nas crianças diminuiu após a implementação da vacinação pediátrica, estimando-se uma redução de 10.000 a 16.000 casos em 1991 nos EUA⁴⁶.

A Vacina *Hemophilus Influenzae* tipo B está **indicada** nas crianças e nos adultos com predisposição aumentada para infecções a bactérias polissacarido-encapsulados (*Pneumococos*, *H. Influenza*, *Meningococos*), nomeadamente doentes imunodeprimidos com alterações da imunidade humoral (LES, doenças reumáticas sistémicas sobretudo se necessitam de corticosteróides, na infecção por VIH e nos Linfomas de Hodgkin) e nos esplenectomizados anatómicos ou funcionais.

A sua segurança e eficácia em doentes com LES foi demonstrada, com respostas protectoras de 88%¹².

F. Vacina da poliomielite

A poliomielite continua a ser uma causa importante de doença e **de incapacidade** em certas áreas do mundo, estando quase erradicada nos países ocidentais⁴⁷. Existem 2 tipos de vacinas:

1) *Vacina viva atenuada da poliomielite oral* (pode induzir raramente paralisia)

É uma vacina viva e como tal está contra-indicada nos doentes reumáticos imunodeprimidos,

nos contactos coabitando a mesma habitação e no pessoal de saúde¹⁸.

Se a vacina for administrada inadvertidamente nos contactos coabitando a mesma habitação com um doente imunodeprimido recomenda-se evitar o contacto após 1 mês da vacinação, uma vez que a administração de antigénios vivos apesar de avirulentos têm a capacidade de replicação *in vivo*, aumentando assim a antigenicidade apresentada ao organismo. Por este motivo e para evitar o risco de transmissão devem-se seguir as medidas entéricas adequadas (lavar regularmente as mãos, evitar a partilha de guardanapos).

2) *Vacina da poliomielite inactivada* (muito baixo risco de indução de paralisia)

É a primeira opção quando a vacina viva está contra-indicada e é necessário imunizar o indivíduo (por ex. viagens para zonas endémicas).

G. Vacina da papeira, sarampo e rubéola (PSR)

A papeira e o sarampo são por vezes causa de doença grave nos doentes imunodeprimidos.

A rubéola apesar de ser uma doença ligeira e sem sequelas nas crianças, deve ser prevenida, devido ao risco da síndrome de rubéola congénito nas mulheres grávidas.

É uma vacina viva e como tal está contra-indicada nos doentes imunodeprimidos, excepto se medicados com baixas a moderadas doses de corticosteróides (preferencialmente com doses fisiológicas) ou com corticosteróides em dias alternados. Também os doentes VIH positivos e os contactos coabitando a mesma habitação com os doentes imunodeprimidos têm indicação para fazer a vacina PSR (ao contrário da vacina da poliomielite).

A vacina da papeira é segura, mas pode induzir um quadro de poliartrite autolimitada envolvendo sobretudo as grandes articulações.

Também a vacina da rubéola pode induzir sinomatologia músculoesquelética, nomeadamente artrite aguda^{48,49} (sobretudo na mulher adulta). A hipótese de que possa induzir artrite crónica é controversa: estudos epidemiológicos recentes demonstraram tratar-se duma incidência sobreponível à da população em geral⁵⁰.

C. Vacina da Varicela

Cerca de 10% da população adulta não está imunizada contra a varicela, e os doentes imunodeprimidos que adquirem a varicela apresentam um elevado risco de morbidade e mortalidade.

A vacina da varicela é uma vacina viva e como tal as suas indicações são limitadas. Está contraindicada nos doentes reumáticos imunodeprimidos, excepto nas crianças medicadas com prednisona numa dose inferior a 2 mg/Kg/dia.

Têm indicação para a vacina da varicela todos doentes reumáticos imunocompetentes, sobretudo se coabitando com doentes imunodeprimidos.

Quando os doentes imunodeprimidos se expõem à varicela é imperativo efectuar uma profilaxia com antivíricos e imunoglobulinas.

D. Vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*)

A vacina BCG é usada na prevenção da tuberculose, sobretudo na sua forma disseminada, não permitindo prevenir a doença pulmonar localizada. É uma vacina viva, e como tal tem as mesmas indicações e limitações das restantes vacinas vivas. Os indivíduos imunodeprimidos apresentam um risco aumentado de desenvolver uma tuberculose activa, quer por reactivação de uma infecção antiga, quer por contágio após contacto directo com um doente com tuberculose. Nos indivíduos imunocompetentes é uma vacina segura, no entanto têm-se observado casos raros de artralguas (1 a 5%) e de artrite⁵¹ (0,5 a 1%).

O aumento da incidência da tuberculose e a eficácia reduzida da vacina BCG, variando de 0 a 80% consoante os estudos, impõem o desenvolvimento de novas vacinas.

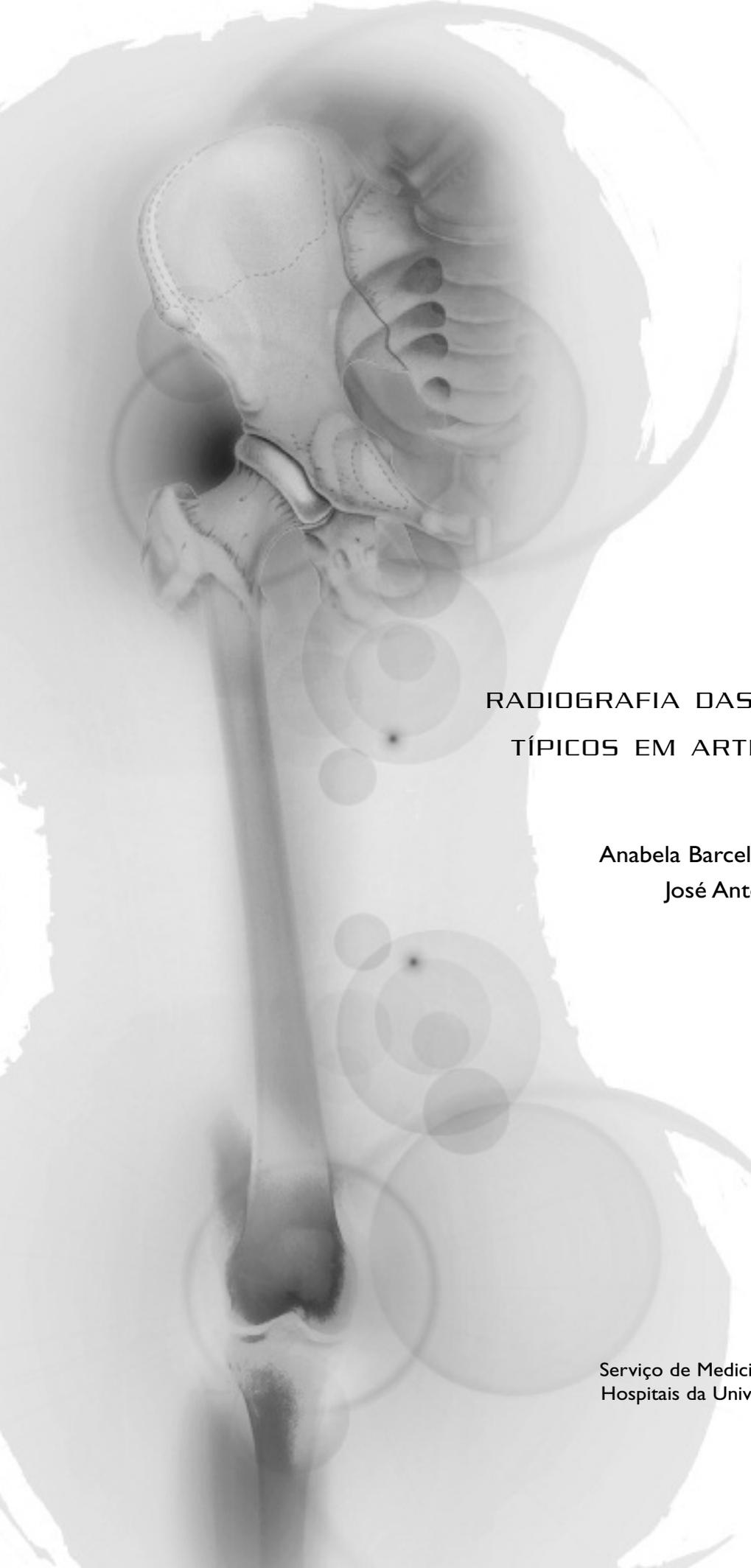
Futuro

Dado o elevado número de doentes reumáticos imunodeprimidos com uma resposta imunológica à vacinação inferior ao desejável, estão a ser desenvolvidas novas e mais potentes vacinas, preparados de imunoglobulinas e potenciais adjuvantes⁵². São exemplos de potenciais adjuvantes certos antigénios, que aumentam a eficácia da vacina através duma produção não específica de anticorpos (ex. novas citoquinas, hormonas, DNA⁵³).

Referências Bibliográficas:

- Harris Jr. ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly, Harris, Ruddy and Sledge. Textbook of Rheumatology; 923, 5th edition, New York, 1997
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 5-year period. A multicenter study of 1000 patients. *Medicine* 1999; 78:167-175
- Ioannou Y and Isenberg DA. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of the play. *Lupus* 1999; 8:497-501
- Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. In Kelly, Harris, Ruddy and Sledge. Textbook of Rheumatology; pg1050; 5th edition, New York, 1997
- Vinceneux P, Pouchout J, Lemaitre F et al. Vaccinations et Rhumatismes. *L'Actualité rhumatologique*. Kahn ME, Kuntz D, Dryll A, Meyer O, Bardin T, Guérin CL (Direction). 1996; 28-44
- Grasland A, Le Maître F, Pouchot J et al. Maladie de Still de l'adulte après vaccination contre l'hépatite A e B?. *Rev Med Interne* 1998; 19:134-136
- Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ et al. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin in Arthritis Rheum.* 1999;29:131-139
- Maillefert JF, Sibilia J, Vignon E. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination (letter). *Arthritis Rheum.* 2000; 43:468-472
- Mounzer KC, DiNubile MJ. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23(2): 259-273.
- BSR: Vaccinations in the immunocompromised host: <http://www.rheumatology.org.uk/clinical/vaccimm.htm>
- Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). (Consensus statement) *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:Supp 1, pii-i2
- Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1828-1834
- Symmons DPM, Chakravarty K. Can immunisation trigger rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 843-844.
- Van der Straeten C, Wei N, Rothschild J. Rapidly fatal pneumococcal septicemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987; 14: 1177-1180.
- Petros D, West S. Overwhelming pneumococcal bacteraemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 333-335.
- Poland GA. The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. *Infec Dis Clin North Am.* 2001; 15(1): 97-122.
- Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet.* 2001; 357 (9261): 1008-1011.
- Robin K. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999; 25(3):567-584.
- Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of

- protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med.* 1984; 101:325-330.
20. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 24(3):423-456.
 21. Ries K, Shemonsky NK. Acute lupus erythematosus (SLE) following polyvalent pneumococcal vaccine. *SDJ Med.* 1981;24:27-28.
 22. Brichacek B, Swindells, Janoff EN, et al. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infec Dis.* 1996; 174:1191-1199.
 23. MacDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, et al. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984; 11: 306-308.
 24. O'Dell S, Gilg J, Palmer W et al. Pneumococcal vaccination: decreased antibody response in rheumatoid arthritis patients on methotrexate (Abstract). *Arthritis Rheum* 1992;35(Suppl) S197
 25. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N England J Med.* 1993; 328 (17): 1252-1258.
 26. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol.* 1994; 21(7): 1203-1206.
 27. Herron A, Dettleff G, Hixon B et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases- safety and efficacy. *JAMA.* 1979;242:53-56
 28. Mac Kenzie WR, Davis JP, Peterson DE, et al. Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and Hepatitis C following influenza vaccination. *JAMA* 1991; 268(8): 1015-1017.
 29. Caporali R, Rossi S, Epis O et al. Influenza may influence rheumatoid arthritis (letter) *J Rheum* 2000; 27:553-554
 30. Louie JS, Nies KM, Imagawa D. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:790-792
 31. Ristow SC, Douglas GR Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:786-789.
 32. Abu-Shakra M, Zalmason S, Neumann L et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheum* 2000;27:1681-1685
 33. Olson N, Lindsley CB. Influenza immunization in children with chronic arthritis. *J Rheumatol.*(letter)1994; 21(8): 1581-1582
 34. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW et al. Influenza immunization in children with chronic arthritis: A prospective study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1769-1773.
 35. Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamavir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23 (3):327-355.
 36. Cox NJ, Hughes JM. New options for the prevention of influenza. *N Engl J Med.* 1999; 341(18): 1387-1388.
 37. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20mg vs 40mg Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine.* 1997;15(4):353-356.
 38. Hachulla E, Houvenagel E, Mingui A et al. Reactive arthritis after hepatitis B vaccination [letter]. *J Rheumatol* 1990; 17: 1250-1251.
 39. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* 1999;38:978-983
 40. Shoenfeld Y, Aron- Maor A. Vaccination and autoimmunity-“vaccinosis”:a dangerous liaison?. *J Autoimmunity* 2000;14:1-10
 41. Senécal JL, Bertrand C, Coutlée F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autoesplenectomy (letter) *Arthritis Rheum* 1999;42:1307-1308.
 42. Gartner S, Emlen W. Hepatitis B vaccination of SLE patients. *Arthritis Rheum* 1996;39 (Suppl 9):S291.
 43. Moxey-Mims MM, Preston K, Fivush B et al. Hep-tavax-B in paediatric dialysis patients: effect of systemic lupus erythematosus. *Chesapeake pediatric Nephrology group: Pediatr nephrol* 1990;4:171-173.
 44. Pope JE, Stevens A, Howson W et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998; 25:1687-1693.
 45. Honorati MC, Facchini A. Rheumatoid epitopes and CD4+ Immunodominant regions of recombinant hepatitis B surface antigen (letter) *J Rheum* 1999;26:1636.
 46. Adams WG, Deaver KA, Cocchi SL, et al. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269:221-226.
 47. Wright PF, Kim-Farley RJ, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1774-1779.
 48. Tingle AJ, Allen M, Petty RE, et al. Rubella-associated arthritis. Comparative study of joint manifestation associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunization . *Ann Rheum Dis.* 1986; 45: 110-114.
 49. Ray P, Steven B, Shinefield H, et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA.* 1997;278(7): 551-556.
 50. Slater PE. Chronic Arthropathy after rubella vaccination in women. False alarm? *JAMA.* 1997; 20: 594-595.
 51. Schwartzberg JM, Smith DD, Lindsley HB. Bacillus Calmette-Guérin associated arthropathy mimicking undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol.*1999;26(4): 933-934.
 52. Hibberd PL, Rubin RH: Immunization strategies for the immunocompromised host: Theneed for immunoadjuvants. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 955-956.
 53. Yokoyama M, Hassett DE, Zhang J, et al. DNA immunization can stimulate florid local inflammation, and the antiviral immunity induced varies depending on injection site. *Vaccine.* 1997;15(5):553-560.
 54. Petrini B. BCG vaccination – controversy and compromise. *Lakartidningen.* 2000; 29; 97 (48): 5618-5620.



**RADIOGRAFIA DAS MÃOS: ELEMENTOS
TÍPICOS EM ARTROPATIAS COMUNS**

Anabela Barcelos, Dolores Nour
José António P. Silva

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A Reumatologia é uma especialidade com carácter essencialmente clínico.

Contudo, alguns exames complementares de diagnóstico, especialmente a radiografia das mãos, desempenham um papel auxiliar importante, tanto no estabelecimento do diagnóstico como na monitorização da progressão da doença e da resposta à terapêutica instituída.

A radiografia continua a ser um dos meios complementares de diagnóstico mais importantes em Reumatologia dado ser pouco oneroso, de fácil acesso e de existir longa experiência no seu uso e interpretação. A das mãos é particularmente interessante por que aqui podem ter impacto grande número das artropatias comuns, assumindo características bastantes sugestivas.

Realizamos uma revisão de índole prática sobre os elementos típicos que podemos encontrar na radiografia das mãos em artropatias comuns.

Palavras-Chave: Radiografia das Mãos

ABSTRACT

Rheumatology has a strong clinical basis. However, some complementary tests, especially radiology of the hands, play an important auxiliary role not only in diagnosis but also in the evaluation of disease progression and response to therapy.

Radiology is still one of the most important exams in Rheumatology, due to its low cost, availability and time-honoured experience with its use. Radiographies of the hands are particularly interesting because they are affected by a variety of common arthropathies with typical radiological features.

This paper presents a practical review of the main radiological features that can be found in hand radiographs of common arthropathies.

RADIOGRAFIA DAS MÃOS: ELEMENTOS TÍPICOS EM ARTROPATIAS COMUNS

Anabela Barcelos*, Dolores Nour**, José António P. Silva***

Introdução

A radiografia convencional ou simples das mãos é um exame complementar de diagnóstico simples e muito importante em Reumatologia, podendo dar um contributo decisivo ao diagnóstico de várias poliartropatias.

Tem também elevado interesse na avaliação da progressão das doenças reumáticas e no diagnóstico das suas complicações.

A avaliação radiológica das mãos deve começar por uma radiografia convencional que deve ser de boa qualidade, com adequada exposição à radiação e com as mãos devidamente posicionadas evitando assim na maioria dos casos a necessidade de recorrer a mais exames de diagnóstico.

A apreciação criteriosa de uma radiografia

exige a consideração integrada das características clínicas do doente. Porque estas não são acessíveis ao radiologista, torna-se imperioso que o médico assistente se não exima de apreciar as radiografias do seu paciente, tirando as suas próprias conclusões.

Para uma avaliação correcta são necessários duas incidências: antero-posterior (AP) e oblíqua ou Norgaad (Fig. 1).

Deve-se sempre obter radiografias bilaterais das mãos, mesmo quando apenas uma se encontra afectada, para controlo individual da normalidade.

A observação sistemática de uma radiografia simples das mãos inclui a análise dos tecidos moles, dos ossos, das articulações (espaço articular e distribuição) e do alinhamento ósseo.

Alterações dos tecidos moles

As alterações dos tecidos moles com repercussão radiográfica incluem a tumefacção e as calcificações. A tumefacção dos tecidos moles habitualmente é justa-articular sendo característica, embora não específica, das artropatias inflamatórias. Em alguns casos podem ser observadas calcificações das polpas digitais (sugestivas de Esclerose

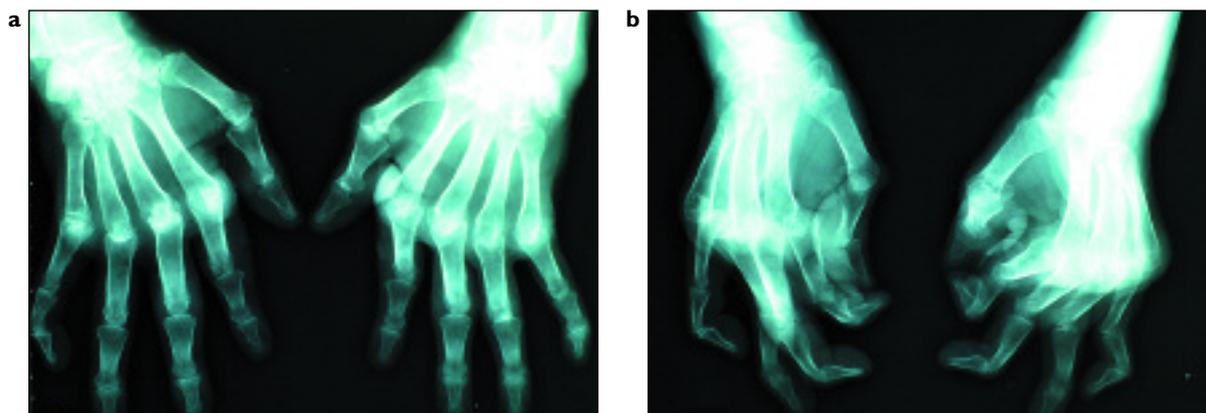


Figura 1. Incidência antero-posterior (a) e oblíqua (b).

Sistémica, Dermatomiosite, Artrite Idiopática Juvenil-forma poliarticular com factor reumatóide IgM positivo), de alguns ligamentos como por exemplo o ligamento triangular do carpo (sugestivo de Condrocalcinose) e das cartilagens.

Análise óssea

A análise óssea deve ter em conta vários aspectos como:

a) a **densidade dos ossos** que pode estar aumentada (por ex. a esclerose subcondral que corresponde a um aumento da densidade óssea imediatamente abaixo da cartilagem articular sendo típico da Osteoartrose) ou apresentar uma diminuição (generalizada, localizada, periarticular ou regional). A osteopenia é comum nas artropatias inflamatórias, sendo mais acentuada na Artrite Reumatóide do que na Psoriática.

b) a hipótese de **tumores**;

c) a **espessura das corticais** das 2^a metacarpofalângicas como indicador de osteoporose generalizada;

d) os vários tipos de **áreas de radiotransparência** (por ex. **erosões** que são pequenas áreas de reabsorção óssea justa-articular no contorno das epífises, típicas da Artrite Reumatóide ou Artrite Psoriática e/ou **geodos** que também são pontos de reabsorção óssea mas no interior das epífises);

e) a existência de fracturas.

Estudo das articulações

O estudo das articulações tem em conta sobretudo a apreciação do espaço articular, nas suas dimensões e regularidade. O espaço articular não é mais do que a espessura conjunta das cartilagens articulares de ambos os topos ósseos. A perda de espaço articular é uma manifestação relativamente precoce da artrite, embora a sua valorização em fases iniciais seja bastante subjectiva. Apresenta-se diminuído em todos os tipos de artropatia razoavelmente avançadas, quer se trate de artrose ou de artrite. Na artrose esta diminuição é, em regra, assimétrica ou localizada, ao contrário do que sucede na artrite, em que a perda de espaço tende a ser uniforme e global (Fig. 2).

Podem observar-se irregularidades do espaço articular, nomeadamente:

– **osteófitos** que constituem proliferações ósseas que surgem nas margens osteoarticulares e são consequência da neoformação óssea secundária ao *stress* repetitivo sobre o osso articular (Fig. 3), que constituem o achado mais específico da artrose;

– **erosões** que são pequenas áreas de reabsorção óssea justa-articular no contorno das epífises, típicas da Artrite Reumatóide ou Artrite Psoriática.

Em situações muito avançadas pode ocorrer

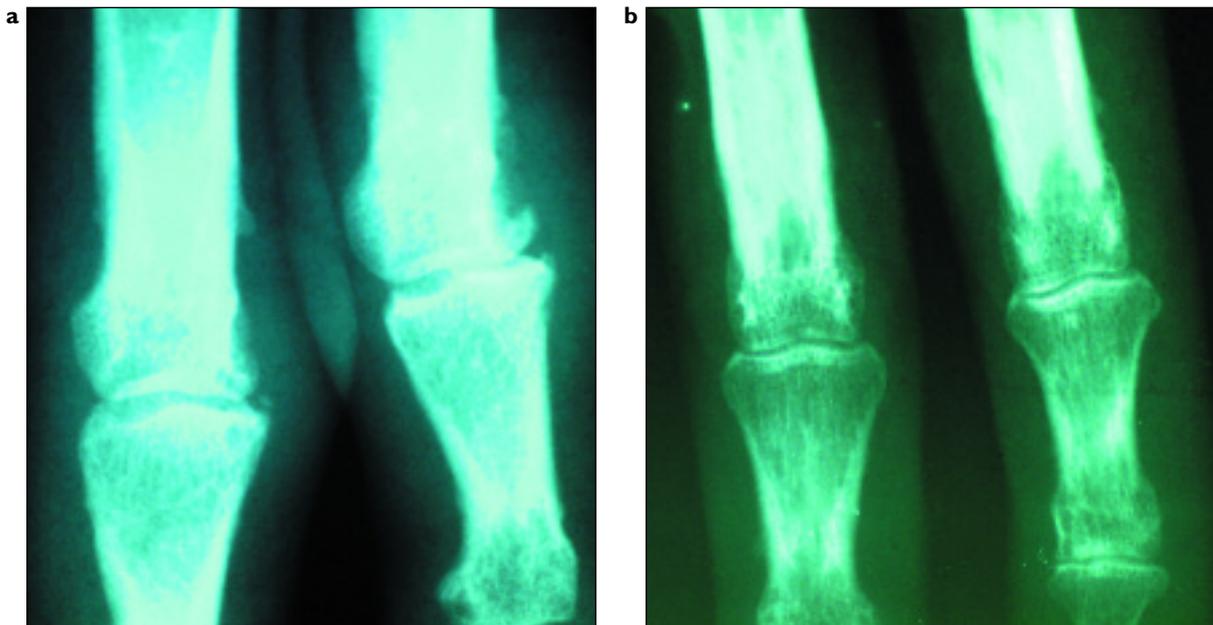


Figura 2. Na artrose (a) a diminuição é, em regra, assimétrica ou localizada, ao contrário da artrite (b), em que a perda de espaço tende a ser uniforme e global.

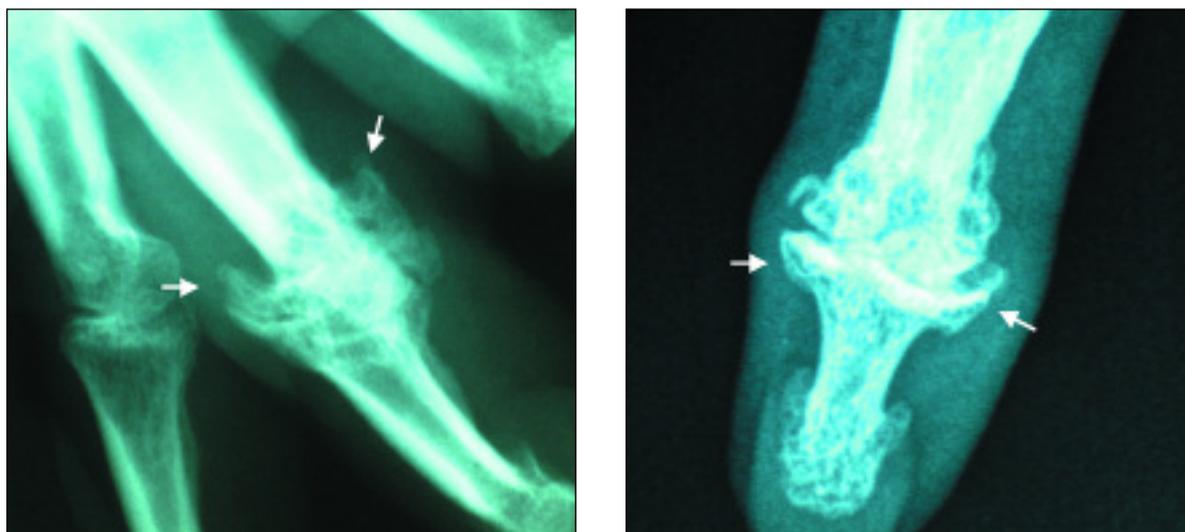


Figura 3. Na artrose surgem osteófitos: proliferações ósseas nas margens osteoarticulares (setas).

perda total de espaço com fusão dos dois ossos contíguos. Esta situação, designada por **anquilose óssea**, é mais frequentemente observada na Artrite Psoriática.

É essencial a apreciação da distribuição das articulações afectadas.

Estudo do alinhamento ósseo

O estudo do alinhamento ósseo pode revelar desvios (desvio cubital dos dedos das mãos na Artrite Reumatóide), luxações (perda de contacto entre as superfícies articulares) e subluxações (alteração da relação entre as superfícies articulares ainda em contacto entre elas).

As artropatias mais comuns em Reumatologia são a **Osteoartrose**, a **Artrite Reumatóide** e a **Artrite Psoriática**. Todas afectam frequentemente as mãos, pelo que passamos seguidamente a descrever os elementos típicos da radiografia das mãos encontrados nestas artropatias.

1. Radiografia das mãos na Osteoartrose

A **Osteoartrose (OA)** é a artropatia mais frequente nos adultos, afectando todas as raças. Nas mãos, predomina no sexo feminino e surge quase exclusivamente após a menopausa.

Trata-se de uma doença degenerativa exclusivamente articular (isto é, sem repercussão sistémica ou sobre outros órgãos) que se caracteriza por uma progressiva perda da cartilagem articular, formação de nova cartilagem e novo osso na periferia das articulações (osteófitos marginais) e

alterações do osso subcondral.

As alterações radiográficas encontradas são muito características e por isso constituem uma ajuda importante, por vezes fundamental, para o diagnóstico, para a classificação quanto à sua gravidade e ainda para avaliar a evolução.

As **alterações radiográficas típicas da OA** incluem:

1. *perda de espaço articular* – geralmente assimétrico ou focal;
2. *esclerose subcondral* (traduz o aumento da densidade óssea do osso subjacente à cartilagem articular e resulta da redução da capacidade de amortecimento da carga pela cartilagem articular permitindo contactos mais violentos entre os topos ósseos articulares);
3. presença de osteófitos (ossificações «ectópicas» na periferia da articulação).

As articulações tipicamente atingidas são as interfalângicas proximais e distais, quadro que clinicamente se traduz nos nódulos de Bouchard e Heberdeen, respectivamente. Por esta razão é designada por artrose nodal. Quando a localização predominante é a proximal, impõe-se o diagnóstico diferencial com Artrite Reumatóide enquanto o predomínio distal pode sugerir a Artrite Psoriática. Outra localização frequente é a da 1ª carpometacarpofalângica – rizartrrose. Artroses fora destas localizações, nomeadamente no punho ou metacarpofalângicas devem sugerir Artropatia por cristais de pirofosfato de cálcio.

As interfalângicas proximais e distais podem

apresentar desvios consideráveis, radiais ou cubitais, dentro do mesmo segmento digital. Este facto pode dar às falanges um aspecto «desorganizado» que contrasta com o desvio mais homogeneamente cubital dos desvios típicos da Artrite Reumatóide (Fig. 4).

Ocasionalmente a existência de microfracturas no osso subcondral permite a passagem de líquido sinovial para o interior do osso ficando aí acantonado sob a forma de um geodo ou quisto subcondral (Fig. 5).

A tumefacção de tecidos moles não é habitual na OA e a anquilose é excepcional na OA das mãos, mesmo em fases muito avançadas.

Muito raramente podem surgir verdadeiras erosões, tradutoras de formas particularmente

evolutivas de artrose nodal (Fig. 6). A sua distinção das artropatias inflamatória pode ser, nesses casos, bastante difícil quer clínica quer radiograficamente.

2. Radiografia das mãos na Artrite Reumatóide

Os doentes com Artrite Reumatóide (AR) têm envolvimento preferencial das mãos pelo que a radiografia convencional das mãos é obrigatória nesta suspeita diagnóstica. A radiografia simples, de boa qualidade, com as mãos devidamente posicionadas evita em muitos casos a necessidade de recorrer a mais exames de diagnóstico.

A radiografia convencional das mãos é usada tanto para determinar o estado e/ou progressão da doença como para avaliar o efeito das diversas

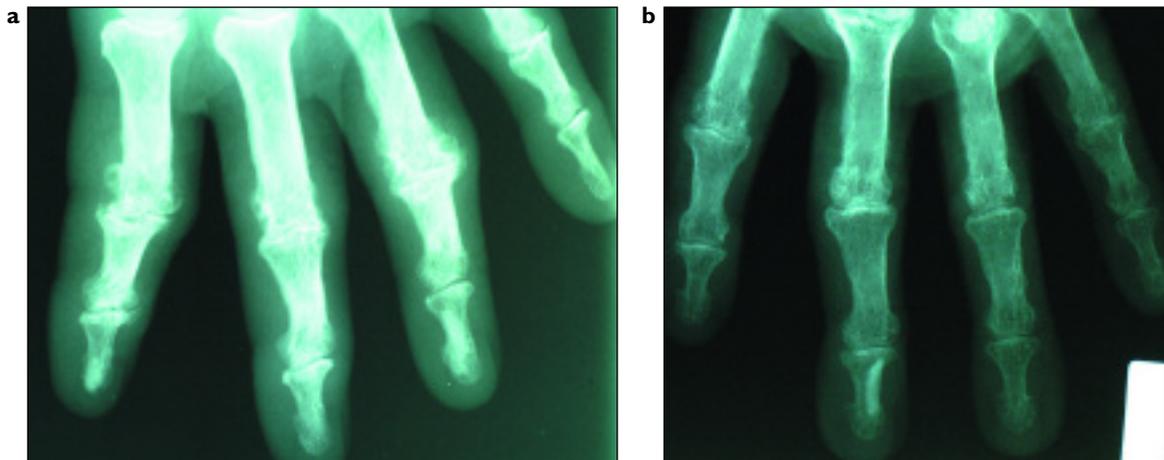


Figura 4. Aspecto nodular e «desorganizado» na artrose (a) versus desvio cubital na artrite reumatóide (b).



Figura 5. Ocasionalmente, na artrose, podem observar-se geodos ou quisto subcondrais (seta).



Figura 6. Raramente a artrose das mãos pode apresentar verdadeiras erosões (setas).

terapêuticas no decorrer da AR. Na realidade, a prevenção da alteração estrutural radiológica constitui o objectivo central da terapêutica e o melhor indicador da sua eficácia.

Para uma avaliação correcta das mãos são necessários dois tipos de incidências: a postero-anterior (PA) e a Norgaard ou oblíqua. Esta última identifica mais precocemente a presença de erosões.

Podemos dividir as alterações radiográficas das mãos em precoces e tardias.

2.2. Alterações radiológicas precoces:

As alterações radiológicas mais precoces nas mãos afectadas por Artrite Reumatóide são a tumefacção simétrica dos tecidos moles à volta das articulações, a perda de espaço articular e a osteopenia periarticular.

Nenhuma destas alterações é específica da AR, podendo surgir em outras artropatias. Contudo sugerem fortemente a presença de um problema inflamatório.

Há um envolvimento tendencialmente simétrico e generalizado das metacarpofalângicas e/ou das interfalângicas proximais poupando tipicamente as distais (aspecto muito importante no diagnóstico diferencial com a Artrite Psoriática) (Tabela 1).

Outro aspecto muito importante são as erosões (pequenas áreas de reabsorção óssea just-articular no contorno das epífises – Fig. 7). Indicam um artropatia agressiva e idealmente o tratamento deverá iniciar-se antes do seu aparecimento. A sua presença constitui um elemento

sugestivo de Artrite Reumatóide, já que estão habitualmente ausentes da artropatia do Lúpus Eritematoso Sistémico o de outras Doenças do Tecido Conjuntivo.

As erosões surgem algumas vezes antes de ocorrer perda de espaço inter-articular e podem passar despercebidas traduzindo-se apenas por perda da continuidade da linha cortical branca.

Na incidência PA, as erosões são mais precocemente observadas no lado radial da cabeça dos metacarpos enquanto que na incidência oblíqua ou Norgaad, são habitualmente observadas no lado radial da base das interfalângicas proximais, no lado radial da base da 4ª metacarpofalângica e na articulação trapézio-pisiforme.

As alterações precocemente encontradas nos punhos incluem a tumefacção dos tecidos moles e a osteopenia periarticular. Erosões precoces são visualizadas na incidência PA na apófise estilóide do cúbito e do rádio e na porção média do escafóide.

Tabela 1. Características radiológicas típicas.

	Localizações típicas	Características radiológicas típicas
Osteoartrose	1ª carpometacarpiana Interfalângicas proximais Interfalângicas distais	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de edema dos tecidos moles • Mineralização óssea normal • Esclerose subcondral • Osteófitos marginais • Redução assimétrica da entrelinha articular • Calcificação das inserções tendinosas • Geodos subcondrais • Subluxações das interfalângicas com desvios cubitais ou radiais • Ausência de erosões
Artrite Reumatóide	Punhos Metacarpofalângicas Interfalângicas proximais	<ul style="list-style-type: none"> • Edema dos tecidos moles • Osteopenia periarticular • Erosões articulares • Distribuição simétrica • Ausência de esclerose subcondral • Ausência de osteófitos • Redução simétrica da entrelinha articular • Luxações e subluxações das metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e distais
Artrite Psoriática	Punhos Interfalângicas proximais Interfalângicas distais	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de edema dos tecidos moles • Mineralização óssea normal • Erosões marginais (fase precoce) • Osteólise e erosões ósseas (imagem «lápiz em taça») • Distribuição assimétrica • Anquilose óssea

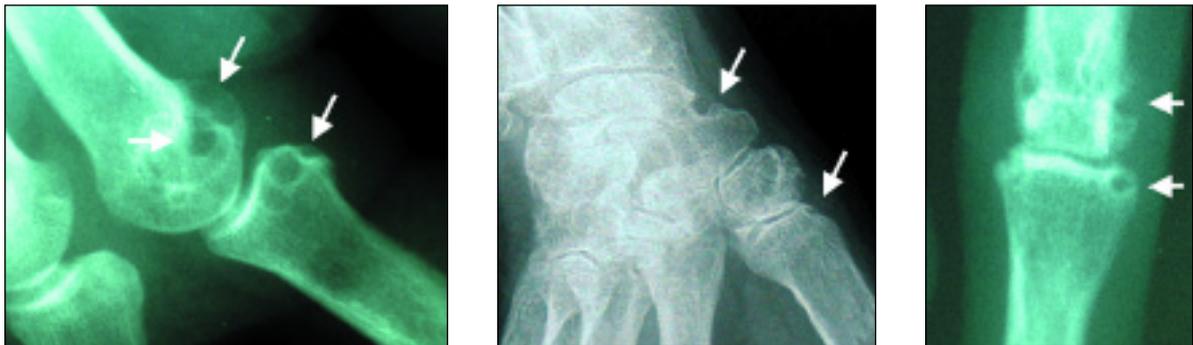


Figura 7. As erosões (pequenas áreas de reabsorção óssea justa-articular no contorno das epífises) são comuns na artrite reumatóide (setas).

2.3. Alterações radiológicas tardias:

As alterações radiológicas tardias evidenciam perda do espaço articular, com diminuição da tumefacção dos tecidos moles; a osteopenia periarticular observada numa fase precoce evolui tardiamente para uma forma difusa e as erosões marginais súbtis para erosões subcondrais extensas por vezes com reabsorção completa das extremidades ósseas.

Podem ocorrer luxações e subluxações das interfalângicas proximais e distais originando clinicamente os dedos em colo de cisne e em botoeira. Os dedos tendem a desviar-se, em bloco, no sentido cubital.

Pode ocorrer anquilose fibrosa mas não óssea dos dedos.

Nos punhos, há perda uniforme do espaço intra-articular, com erosões da articulação rádio-cubital produzindo diástase desta articulação levando à subluxação dorsal do cúbito e à migração deste em relação ao rádio. Pode ocorrer ainda anquilose óssea.

A avaliação da progressão radiográfica (grau de perda do espaço articular, surgimento de erosões) na Artrite Reumatóide permite-nos avaliar a evolução da doença e a resposta aos diferentes tratamentos instituídos. Vários métodos têm sido criados mas dois deles têm sido amplamente utilizados: o método de Larsen e de Sharp. Ambos os métodos têm sido modificados diversas vezes e validados.

EULAR (*European League Against Rheumatism*) recomenda a utilização do método de Larsen-Dale para estudos com mais de um observador e no caso de um único observador o método de Sharp. Estes métodos têm também limitações como são a dificuldade em determinar se houve

aumento do tamanho das erosões ou se a posição da articulação está ligeiramente diferente da radiografia anterior.

3. Radiografia das mãos na Artrite Psoriática

Em 75% dos doentes com Artrite Psoriática há envolvimento dos punhos e das mãos que se traduzem por vários padrões radiológicos:

- atingimento preferencial das interfalângicas distais,
- atingimento preferencial dos punhos,
- atingimento semelhante à Artrite Reumatóide.

O atingimento assimétrico de articulações interfalângicas proximais e distais é o padrão mais comum. O envolvimento dos punhos é também frequente.

Nas articulações afectadas observa-se perda, uniforme, de espaço articular. Contudo, não se verifica grande tendência à osteopenia periarticular: a mineralização óssea dos dedos afectados permanece normal.

Mais tardiamente surgem também erosões que se iniciam na periferia das articulações progredindo posteriormente para o centro, afectando o osso subcondral. Pode ocorrer ainda acrosteólise das últimas falanges dos dedos das mãos. Tipicamente, as erosões afectam a extremidade distal de uma falange, enquanto a base da falange distal se mostra alargada, por exostose, que lembra osteófitos. Este conjunto dá origem a uma imagem característica da Artrite Psoriática designada por «lápiz em taça» (ou «*cup and pencil*») dos autores anglo-saxónicos, Fig. 8).

A tendência para a anquilose óssea também ocorre (Tabela 1).

O médico prático poderá servir-se de um pequeno auxiliar de memória que, embora simplifi-

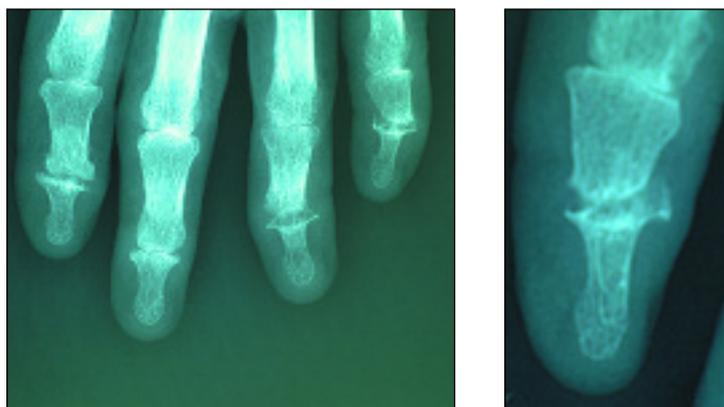


Figura 8. Na artrite psoriática avançada podem surgir imagens de «lápiz em taça».

cador, oferece uma boa aproximação à generalidade dos casos (Fig. 9):

1. A Artrose só adiciona osso:

- a) Osteófitos
- b) Esclerose subcondral
- c) Calcificação de tecidos moles

2. A Artrite Reumatóide só retira osso:

- a) Erosões
- b) Osteopenia periarticular

3. A Artrite Psoriática faz as duas coisas:

- a) Erosões proximais
- b) Exostoses distais
- c) Ausência de osteopenia periarticular

Todas estas artropatias induzem perda de espaço articular, pelo que este elemento não ajuda ao diagnóstico diferencial, a não ser pela distribuição das articulações afectadas e pelo carácter mais assimétrico que assume na artrose.

Leituras Adicionais

1. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press, 1998.
2. Klippel Jh, Dieppe P. Rheumatology. Mosby, 2000.

3. Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation.
4. Squire LF, Novelline RA. Fundamentals of Radiology. Harvard University Press, 1988.
5. Ruiz AA, Álvaro JMAG, Sánchez JLA, Rubió JBI, Estévez EC, Martínez JC, Masmitja JG, Roca AL, Mola EM, Taboada VM, Lozano CR, Molina JT. Manual S.E.R. de las Enfermedades Reumáticas. Editorial Medica Panamericana, 2000.
6. Branco JC. Avaliação Diagnóstica em Reumatologia. Permanyer Portugal, 2000.
7. Resnick D. Bone and Joint Imaging. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1ª Edition, 1989.

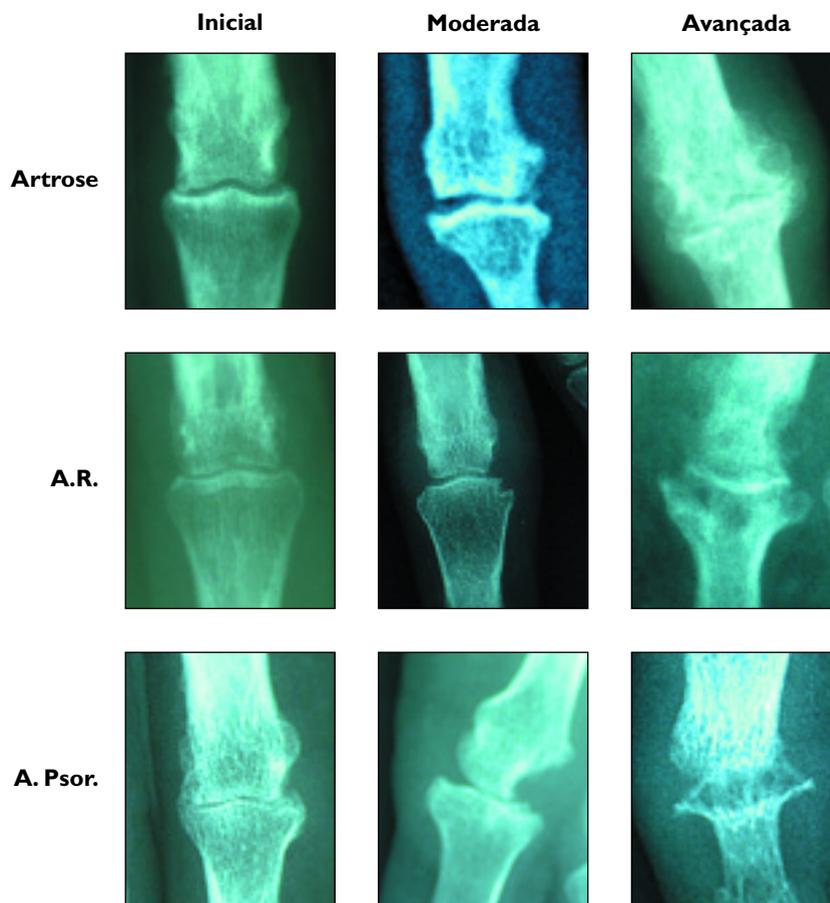


Figura 9. Aspectos elementares radiológicos das três artropatias em diferentes estadios de evolução.

■ **VII Jornadas Temáticas de Reumatologia**

Local e Data: Lisboa, 10 e 11 de Outubro de 2002.

Informações: Ad Medic. Calçada de Arroios, 16C – Sala 3, 1000-027 Lisboa

Tel: 218 429 710 **Fax:** 218 429 719

e-mail: admedic@mail.telepac.pt

■ **XXIII Curso de Reumatologia**

Local e Data: Coimbra, 18 e 19 de Outubro de 2002.

Informações: Reumatologia

Hospitais da Universidade de Coimbra. 3000-075 Coimbra

Tel: 239 400 439 **Fax:** 239 400 491

e-mail: reuma@huc.min-saude.pt

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

eular European League Against Rheumatism

**Bolsas da EULAR para estágios na Europa
Inscrições gratuitas para Congressos EULAR**

Estas bolsas são atribuídas anualmente a internos ou investigadores em Reumatologia, com menos de 35 anos de idade, que pretendam realizar estágios de 3 a 6 meses para treino clínico ou científico em unidades de Reumatologia europeias.

As candidaturas devem ser enviadas com:

- a) curriculum sumário do candidato;
- b) plano de trabalho;
- c) carta de aceitação do director da Unidade a visitar.

Médicos com menos de 35 anos que tenham trabalhos aceites para apresentação no Congresso anual da EULAR podem candidatar-se a inscrição gratuita.

Para mais informações visite o site da EULAR (www.eular.org).

■ **ASBMR 2002**

Local e Data: San António, Texas, EUA, 20 a 24 de Setembro de 2002

Informações: ASBMR

Suite 300.1200, 19th Street NW, Washington DC 20036, USA.

Fax: 00 1 202 2234579 **e-mail:** asbmr@dc.sba.com

■ **7th EULAR Postgraduate Course in Rheumatology**

Local e Data: Budapest, Hungria, 22 a 27 de Setembro de 2002.

Informações: Eular Secretariat

Witikonstrasse 15, CH-8032 Zurich

Fax: 00 41 1 3839810 **e-mail:** fred.wyss@eular.org ou jdasilva@ci.uc.pt

■ **Osteoarthritis Research Society International – 2002 World Congress**

Local e Data: Sidney, Australia, 22 a 25 de Setembro de 2002.

Informações: OARSI

Fax: 00 1 202 367 2177 **e-mail:** oarsi@oarsi.org

■ **3rd International Congress on Spondylarthropathies**

Local e Data: Gent, Bélgica, 2 a 5 de Outubro de 2002.

Informações: MediCongress

Fax: 00 32 9 344 4010 **e-mail:** congresses@medicongress.com

■ **5th EULAR Sonography Course (Basic Course)**

Bad Brueckenau, Alemanha. 18 a 20 de Outubro de 2002.

Informações: Dr. Bernhard Manger

e-mail: bernhard.manger@med3.imed.uni-erlangen.de

■ **66th ACR Annual Scientific Meeting**

Local e Data: New Orleans, Louisiana, EUA, 25 a 29 de Outubro de 2002.

Informações: American College of Rheumatology

1800 Century Place, Suite 250, Atlanta, GA 30345-4300. USA.

Fax: 00 1 404 6331870 **e-mail:** ctodd-moffat@compuserve.com

■ **APLAR 2002**

Local e Data: Bangkok, Tailândia, 1 a 6 de Dezembro de 2002

Informações: 10th APLAR Congress of Rheumatology

c/o Thai Rheumatism Association

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building

2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand

Fax: 00 66 27166525 **e-mail:** secretariat@aplar2002.com

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 revisados 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 - 1º D. - 1000-154 Lisboa

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

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

de uma versão em disquete (Word for Windows).

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser 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 deve-

ão 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 its 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: _____