



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

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

Vol 29 • Nº3
Julho/Setembro 2004

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

Paulo Clemente Coelho

Editores Associados (Associated Editors)

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

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

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

Administração e Edição

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

Redacção

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

Registo

Inscrita no I.C.S. com o n.º 101.897

Depósito Legal: 86.955/95

ISSN: 0303-464X

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e

Serviços de Publicidade

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

Seleção de Cor,

Fotolito e Montagem

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

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade: Publicação Trimestral



DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

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

CONSELHO FISCAL

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

PRESIDENTE ELEITO

Prof. Domingos Araújo

CONSELHO CIENTÍFICO

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

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- Qualidade e notoriedade: o caminho para criar a atmosfera propícia.** 149
Quality and evidence: the way to create a propitious ambience
Jaime Branco

LIÇÃO DE ENCERRAMENTO DO CONGRESSO / CONGRESS CLOSING SESSION

- A reumatologia faz-se com as mãos** 151
Practicing rheumatology «by hand»
Jaime Branco

O autor salienta a importância da semiologia reumatológica, pondo em destaque a avaliação clínica do doente reumático, como o instrumento mais útil para um bom diagnóstico e seguimento, a qual nunca poderá deixar de se sobrepor, em primazia e prioridade, ao pedido de meios complementares de diagnóstico.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Indução de autoanticorpos durante tratamento prolongado com infliximab em doentes com Artrite Reumatóide.** 161
Induction of autoantibodies during prolonged treatment with Infliximab in patients with Rheumatoid Arthritis.

Anabela Barcelos, Maria João Salvador, José António P. da Silva, Armando Malcata, Armando Porto

Os autores avaliaram o aparecimento de novos auto-anticorpos em 22 doentes com Artrite Reumatóide, após tratamento com infliximab. A formação de autoanticorpos foi observada em doentes a fazer tratamento prolongado com infliximab.

- Prevalência auto-declarada de doenças reumáticas numa população urbana** 169
Prevalence of rheumatic diseases in an urban population

Lúcia Costa, Diane Gal, Henrique Barros

Os autores elaboraram um estudo de forma a quantificar a prevalência de algumas patologias reumáticas numa amostra representativa da população adulta da cidade do Porto. Um em cada quatro adultos referiu pelo menos uma patologia reumatismal.

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Tratamento da síndrome antifosfolipídica** 175
Antiphospholipid Syndrome treatment

Maria José Santos

É feita uma revisão das opções de abordagem da Síndrome Antifosfolipídica atendendo à necessidade de prevenção e tratamento das suas diferentes características e complicações.

SUMÁRIO / CONTENTS

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Doença de Churg-Strauss e neuropatia do VIII par craneano – caso clínico 183

Churg-Strauss`s disease and VIII cranial nerve`s neuropathy – clinical case

Alexandra Lopes, Sofia Mendes, Eduardo Sousa, Jorge Fortuna, Ricardo Conceição

Os autores apresentam o caso clínico de doente com história de asma e sinusite desde os 49 anos de idade e início dois anos mais tarde de sintomas de tipo constitucional e surdez bilateral de tipo neurossensorial relacionada com neuropatia bilateral do VIII par craneano.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Uma curiosidade radiológica que importa conhecer... 191

A radiological curiosity that we must know...

Carla Macieira, Luís Gaião, Mário Viana de Queiroz

Os autores apresentam a imagiologia relacionada com um caso de Osteopoiquilose.

A reumatologia e a terapêutica biológica 193

Rheumatology and biological therapeutics

Herberto Jesus

O autor apresenta a imagiologia comprovativa da eficácia terapêutica do etanercept no envolvimento cutâneo e articular de um caso de Artrite Psoriásica.

CARTAS AO DIRECTOR / LETTERS TO THE EDITOR 195

AGENDA NACIONAL / NATIONAL AGENDA 197

AGENDA INTERNACIONAL / INTERNATIONAL AGENDA 199

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 201

QUALIDADE E NOTORIEDADE: O CAMINHO
PARA CRIAR A ATMOSFERA PROPÍCIA

Jaime C. Branco*

Quando, há dois anos, a Direcção que presido iniciou funções assumiu, entre outros objectivos, a melhoria da qualidade profissional dos reumatologistas, quer ao nível assistencial, quer ao nível da investigação.

Para tal, dois dos princípios estratégicos do seu Programa de Acção indicaram as ideias centrais a desenvolver, depois especificadas no capítulo de meios e métodos de Acção do referido documento.

O ponto 5 referia-se à promoção científica (objectivo estatutário principal da SPR) e o 8 abordava a valorização profissional.

No que respeita ao incremento da *actividade científica*, o nosso Programa de Acção foi substancialmente cumprido. A multiplicidade de reuniões, nacionais e internacionais, em que os reumatologistas participaram em conjunto com os estímulos constantes desta Direcção (por ex. Correio do Presidente/Direcção, Boletim Informativo da SPR) desempenharam um papel determinante. Os resultados foram significativos sobretudo na vertente da quantidade (número avultado de *abstracts* no EULAR 2003, Lisboa e no XII Congresso Português de Reumatologia, Estoril, 2004) mas também sob o aspecto qualitativo que vem lenta mas seguramente melhorando, particularmente no que respeita aos trabalhos de cooperação.

As virtualidades, a todos os níveis, da investigação cooperativa são evidentes em qualquer dos seus aspectos e em todas as latitudes, mas são tanto mais interessantes quando, como é o nosso caso, os Serviços/Unidades têm restrita dimensão, o que para as patologias mais raras acontece com o próprio País.

Se esta atitude cooperante é já muito frutuosa para a maioria dos nossos Serviços, envolvidos em apresentações e publicações em congressos e revistas científicas de elevado nível, as suas virtualidades ainda não nos convenceram a todos. E as contas são boas de fazer: se cada Serviço/Unidade

liderasse 1 ou 2 projectos em que todos os outros colaborassem teriam 10 a 20 projectos de nível internacional médio e, provavelmente, 2 a 4 mesmo de grande gabarito científico. Há então que persistir neste caminho e, pouco a pouco, ir «ganhando» os mais cépticos e integrando os menos entusiastas.

A criação do Observatório Nacional das Doenças Reumáticas – ON-DOR – operacionalizou as relações de investigação e disseminação de conhecimentos entre a SPR e o Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. As suas produções científicas podem vir a ser notáveis mas, mais uma vez, serão sobretudo «visíveis» se resultarem da colaboração partilhada e associativa dos reumatologistas.

Na *vertente profissional*, a publicação das «*guidelines*» da SPR sobre o tratamento da artrite reumatóide e a apresentação das recomendações da nossa Sociedade para «manejo» da osteoporose e das espondiloartropatias que será feito durante as nossas Jornadas de Outono (Santarém/Golegã - 8 a 10 de Outubro 2004) são marcos para a normalização de boas práticas clínicas nestas áreas. Os cursos práticos – ecografia músculo-esquelética, pé em reumatologia e observação do doente com espondilite anquilosante – organizados durante o XII Congresso Português de Reumatologia (XII CPR) tiveram uma enorme adesão. É o resultado do nosso desejo de melhorar conhecimentos, ampliar competências e adquirir atitudes que optimizem a nossa prestação clínica diária em benefício dos doentes reumáticos que cuidamos.

Muitos de nós têm, também, frequentado cursos práticos (por ex. ecografia, líquido sinovial, capilaroscopia) noutros países, sobretudo em acções incluídas nos programas de ensino da EULAR, cujo responsável é o nosso Vice-Presidente Prof. José António P. Silva.

É o resultado do nosso desejo de melhorar conhecimentos, ampliar competências e adquirir atitudes que optimizem a nossa prestação clínica

* Presidente da SPR

diária em benefício dos doentes reumáticos que cuidamos.

O nono princípio estratégico do Programa desta Direcção era a difusão e promoção, por todos os meios e formas possíveis, destinada a públicos variados (i.e. doentes, profissionais de saúde incluindo médicos, autoridades e população em geral), das necessidades, problemas, realizações e capacidades da Reumatologia Portuguesa, nomeadamente na divulgação do que são as doenças reumáticas e para que servem os reumatologistas.

Neste campo, a acção desta Direcção foi muito ampla. A multiplicidade de notícias, artigos e entrevistas, sobre os mais variados assuntos relacionados com a Reumatologia e os doentes reumáticos, veiculados nos mais diversos meios de comunicação escrita, falada e televisiva são disso prova suficiente. Para além dos picos de informação em momentos específicos (por ex. EULAR 2003, ONDOR, XII CPR, lançamento de «Regras de Ouro em Reumatologia») rara era a semana em que não ocorria algo sobre a nossa especialidade nos órgãos de informação, quer médica quer generalista.

Não menos importante, também nos demos a conhecer uns aos outros. O Correio do Presidente/Direcção e o Boletim Informativo foram, neste

particular, instrumentos de rara eficiência para o aumento da nossa auto-estima e para cimentar o espírito de corpo, pedras basilares para encetar o difícil desafio simultâneo da consolidação e do desenvolvimento.

Para isso não basta que detenhamos a competência específica para melhor cuidar dos doentes reumáticos e nos preocuparmos, sincera e eticamente, com a aquisição da formação pós-graduada necessária ao constante incremento dos cuidados médicos que diariamente prestamos. Se esta imagem, embora verdadeira, por qualquer motivo não passar para os diversos públicos, então para o desenvolvimento da nossa especialidade, é completamente irrelevante fazermos bem o que fazemos e procurar fazê-lo cada vez melhor. Por isso há que criar uma «atmosfera» generalizada propícia ao despertar da necessidade de melhor cuidar dos nossos doentes reumáticos.

Nestes tempos de mediatização, para que isso aconteça é necessário que a competência específica e acrescida dos reumatologistas para tratar dos doentes reumáticos seja universalmente conhecida e reconhecida.

Foi esse movimento que encetámos e que precisa de ser continuamente animado.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

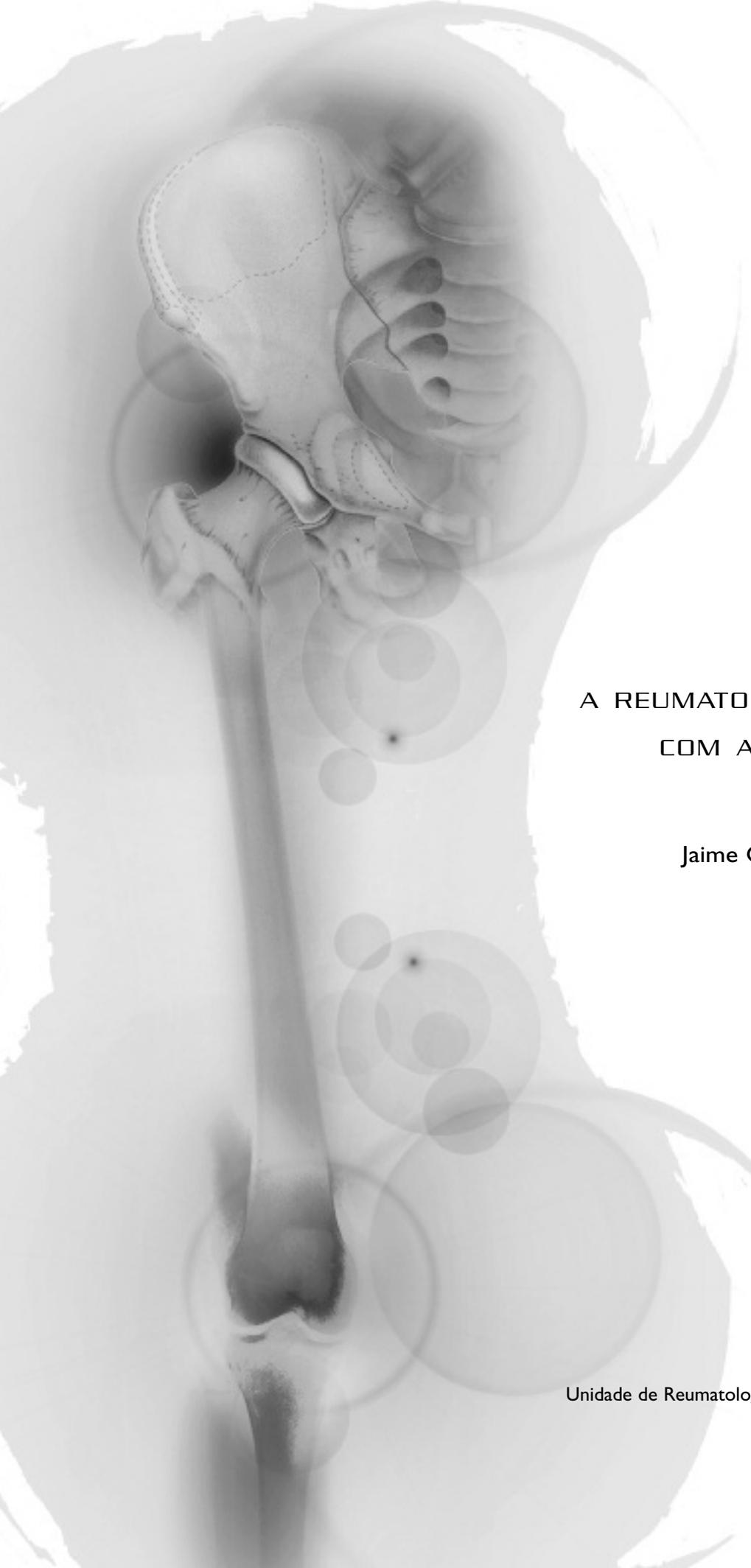
Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa

em

www.spreumatologia.pt



A REUMATOLOGIA FAZ-SE
COM AS MÃOS

Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia, Hospital de Egas Moniz

RESUMO

Desde os primórdios da prática médica até à medicina moderna que a «artrite», o «reumatismo» e a «gota» são extratos diagnósticos comuns. Com o passar dos tempos foram-se individualizando gradualmente as várias doenças reumáticas (i.e. gota úrica, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, osteoartrose, febre reumática, lúpus, etc). A sua caracterização foi de forma sistemática realizada primeiro clinicamente e só depois laboratorial e/ou radiologicamente.

Ainda hoje, o conhecimento das regras e utilização das aptidões da clínica reumatológica são fundamentais para a colheita da anamnese, a prática da observação músculo-esquelética, a utilização dos critérios de diagnóstico e classificação, a quantificação metrologica e a monitorização regular dos doentes reumáticos.

De facto, a clínica («as mãos») sempre foi, é e continuará a ser a essência da Reumatologia, quer na sua aplicação semiológica geral, quer na adaptação temporal da relação/comunicação médico-doente, quer até na integração dos exames complementares de diagnóstico tantas vezes insubstituíveis para atingir o diagnóstico, avaliar o grau de actividade, analisar a gravidade da lesão e observar o estadio evolutivo de algumas doenças reumáticas.

Por isso temos de continuar a fazer a Reumatologia “à mão”.

Palavras-chave: Reumatologia; História das Doenças Reumáticas; Metrologia; Semiologia; Comunicação Médica.

ABSTRACT

«Arthritis», «rheumatism» and «gout» have been common diagnosis from the origins of medical practice until modern medicine. With time several rheumatic disorders were gradually individualized (e.g. gout, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, rheumatic fever, lupus). Their characterization was systematically achieved first on clinical grounds and only after with laboratory or radiological studies.

Even today correct knowledge and use of clinical rheumatology skills and aptitudes are essential to anamnesis, musculoskeletal examination, use of diagnosis and classification criteria, metrology and regular monitoring of rheumatic patients.

In fact, practice («the hands») always was, still is and will continue to be the cornerstone of Rheumatology, crucial in semiotics, in patient-doctor communication/relationship, and even in the integration of diagnostic procedures that are sometimes irreplaceable to define diagnosis, evaluate disease activity and severity and monitor the outcome of most rheumatic diseases.

That is why we will have to continue practicing rheumatology «by hand».

Keywords: Rheumatology; History of Rheumatic Diseases; Metrology; Semiotics; Medical Communication

A REUMATOLOGIA FAZ-SE COM AS MÃOS

Jaime C. Branco**

Este é um tema que pode abordar-se de muitas e diversas formas. Em qualquer dos casos a importância das mãos, quer do doente mostrando pistas mais ou menos reveladoras, quer do médico, pesquisando sinais evidentes ou subtis, é essencial para o diagnóstico e tratamento do doente reumático. Não sei se sempre assim foi, mas desde a Antiguidade (por ex. civilização egípcia) existem registos da utilização do gesto e da palavra na prática da «Medicina».

Nesta Lição de Encerramento, por limitação de tempo e por motivos de racionalização conceptual vou apenas abordar o diagnóstico e o seguimento das doenças reumáticas (DR) deixando, porventura para outra sede e ocasião o seu tratamento e avaliação prognóstica.

Os Primórdios

A partir de Hipócrates (459-377 aC), a designação genérica de «mãos» deve ser entendida como os «5 sentidos» utilizados com técnica e humanidade (é isto que define a «Arte» da Medicina) com a finalidade de ajudar a pessoa doente. A Escola Hipocrática não fala de «reumatismo» mas chama «artrite» a todos os tipos de afecção articular dolorosa e, por isso, aí incluiu o reumatismo articular agudo e a podagra aguda e crónica, que descreveu.

A excepcional eficácia da observação clínica da época não encontrava contudo equivalente interpretativo. As ténues explicações patológicas eram completamente insatisfatórias e disso tinham consciência os seus intérpretes.

Nasce por isso a Escola Dogmática, de que se destaca Galeno (128-200), que privilegia a interpretação e condiciona a experiência ao raciocínio.

*Texto da Lição de Encerramento do XII Congresso Português de Reumatologia, Estoril, 3/4/2004

**Presidente da Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Chefe de Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz SA
Professor Agregado de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Mas este raciocínio estava limitado na sua essência porque os factos observados não eram compreendidos. A recolha dos factos (sintomas/sinais), com os 5 sentidos, era óptima para a época mas inconsequente dado que não originava atitudes ou aplicações terapêuticas.

Deve-se a Galeno a introdução do termo «reumatismo» (sem o significado de doença articular mas como fluxo geral dos fluidos/humores corpóreos) e a distinção entre podagra e artrite em geral.

É também no séc. II que o romano Celso Cornelius descreve os quatro sintomas/sinais cardinais da inflamação – Rubor, Tumor, Calor e Dor – conhecidos como o quadrilátero de Celsus.

Na Idade Média, a Ciência e o seu ensino foram bloqueados pelo completo domínio da Igreja e do sobrenatural. Também a Medicina foi manietada pelas crenças mágicas e religiosas que, aliadas ao Método Escolástico do ensino então em vigor, a esvaziaram de qualquer sentido científico. As résteas científicas em geral e da Medicina em particular, foram mantidas graças ao papel da cultura árabe e mais especificamente a Avicena, o Persa (980-1037).

No século XIII é introduzido, por Vielehardouin, o termo gota, substituindo a denominação de podagra, que significava o escoamento do humor, provocando a distensão dolorosa da articulação por esse fluido.

O congelamento do ensino e do avanço científicos que durou mais de um milénio, só começaria a mudar com o aparecimento dos primeiros conhecimentos experimentais sólidos sobre Anatomia, com Andreas Vesálio (1514-64) e Fisiologia, devidos a William Harvey (1578-1657).

A Medicina Moderna

O desenvolvimento da Medicina Ocidental, que é a nossa, como o de tantos outros domínios científicos e artísticos, inicia-se com o Humanismo Renascentista. A vitória do sentir (de novo os «sentidos») sobre as trevas medievais.

O génio e a atitude de variados médicos europeus, como o suiço Paracélso (1493-1541), o francês Ambroise Paré (1509-1590), o inglês Thomas Sydenham (1624-1689), o italiano António Maria Valsalva (1666-1723) e o holandês Herman Boerhaave (1688-1738) entre outros, foram essenciais para reabilitar a importância dos «sentidos» no exame clínico e, por fim, despindo mesmo os doentes para os examinar (com os olhos) e os «tocar» (com as mãos).

É a revolução que organiza a Medicina à volta do método anatómico-clínico e do seu ensino – Morgagni e a Escola Francesa com Covisart, Bichat, Laennec e Bouillaud (que, em 1835, relacionou o reumatismo articular agudo com a lesão das válvulas cardíacas).

À medida que o exame clínico se vai refinando integra alguns exames complementares que já hoje consideramos clínicos – a balança, a craveira, o estetoscópio (Laennec, 1816), o termómetro médico (Wunderlich, 1868) e o tensiómetro (Riva-Rocci, 1896) antepassado do esfigmomanómetro.

Os raios X foram descobertos, em 1895, por Wilhelm Konrad Röntgen, físico alemão, que seria, por esse motivo, o 1º laureado com o Prémio Nobel da Física em 1901. Esta descoberta revolucionou a Medicina. A sua utilização e sobretudo o desenvolvimento espantoso de novas técnicas de imagem – cintigrafia, ecografia, TAC, RM – mudou completamente a forma de praticar Medicina e sobretudo a medicina músculo-esquelética. Todos estes métodos têm qualidades intrínsecas e exercem, além disso, um fascínio próprio, relacionado com a novidade.

Durante 2 séculos, os médicos descobriram e identificaram milhares de sintomas e sinais. Aperfeiçoando o interrogatório dos doentes e utilizando todos os seus sentidos de observação, no exame físico de corpos com doença.

Nos últimos 50 anos o desenvolvimento de exames de investigação oriundos da bioquímica, física, electrónica e informática contribuiu para aumentar muito a precisão diagnóstica.

O Conhecimento Gradual das Doenças Reumáticas

A grande maioria das DR conheceu primeiro uma descrição clínica e só depois uma observação radiológica e/ou uma caracterização laboratorial. Talvez o melhor exemplo desta regra seja a Gota

Úrica (GU).

Esta doença é reconhecida como entidade patológica, desde a Antiguidade, com relatos provenientes da era Babilónica. A descrição da doença é feita por Hipócrates mas o termo «gota» só foi usado com este significado no séc. XIII, e deriva do termo latino «gutta» – humor nocivo instalado no local sintomático. Guillaume Baillou (1538-1616), considerado o pai da Reumatologia por ser o primeiro a utilizar o termo «reumatismo» como entidade clínica, separa o ataque agudo do estado de gota crónica. Anthony van Leeuwenhoek, (1632-1723) holandês que havia inventado o microscópio, identifica cristais nos tofos gotosos. Em 1683 Thomas Sydenham, o Hipócrates inglês, publica a descrição clássica da GU.

É preciso esperar mais de um século, para se demonstrar a presença de ácido úrico nos tofos e outros 50 anos, para Garrod (1848) descrever a existência de hiperuricémia nos doentes gotosos. As primeiras imagens radiográficas da gota datam de 1896 e em 1913 Folin e Denis chegam à medição bioquímica da concentração de uratos no soro.

Outras DR exemplificam igualmente bem a primazia clínica na sua descoberta

Bernard Connor (1666-1698), irlandês, descreve a espondilite anquilosante (EA), nos restos de um esqueleto da época, sem lhe dar qualquer nome. Evidências anteriores da sua existência são controversas devido às dificuldades do diagnóstico diferencial com a doença de Forrestier, também conhecida como hiperostose vertebral anquilosante (HVA) ou hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH). Contudo parece que um esqueleto datado de 3.500 anos aC (sepultura neolítica em Calvados) e o esqueleto de Ramsés II terão EA. O'Connell em 1831 descreve as características da doença numa autópsia e Rokitansky em 1850 relata a diferença entre a EA e a DISH. Muitas outras descrições isoladas e retrospectivas foram feitas antes das de Bechterew, S. Petersburgo, em 1893, von Strumpell, Berlim, em 1897 e Pierre Marie, Paris, 1898. Só em 1931, Buckley define radiologicamente o envolvimento bilateral das articulações sacro-ilíacas.

Com um intervalo de 25 dias, o que sob o ponto de vista científico pode ser considerado em simultâneo, são publicados, em 1973, dois artigos sobre a associação entre a EA e o antigénio HLA-B27. O primeiro aparece no *New England Journal of Medicine*, no dia 3 de Abril, assinado por Schlosstein e col e o segundo é publicado na *Lancet*, no

dia 28 do mesmo mês, por Brewerton e col.

O caso da febre reumática ou reumatismo articular agudo também é típico. Após a primeira descrição, desta entidade clínica, realizada por Sydenham em 1676, Pitcairn refere, no ano de 1788, que o reumatismo articular agudo pode complicar-se de afecção cardíaca. Os nódulos subcutâneos que se lhe associam foram reportados por William Wells em 1812 e, em 1835, Jean Baptiste Bouillaud publica, no seu livro «Maladies du Coeur», as suas observações sobre a endocardite e as lesões valvulares inflamatórias da febre reumática. A relação desta doença com a amigdalite é estabelecida, em 1880, por J.K. Fowler e 14 anos depois (i.e. 1894) Abrahms fala de angina reumatismal e coloca a hipótese do agente causal ser um estreptococo.

Os extraordinários trabalhos de caracterização dos estreptococos de Rebecca Lancefield vieram, em 1933, a originar a descrição do subtipo β hemolítico do grupo A, passo decisivo, anos mais tarde (1941), para a compreensão patogénica e antigénica do reumatismo articular agudo. Nesse mesmo ano Alexander Fleming descobre a penicilina iniciando a conquista desta doença. Os critérios originais de Jones de 1944, foram revistos, em 1956, para a forma que ainda hoje utilizamos.

A denominação osteoartrite, para nós osteoartrose, aparece em 1886 e é devida a JK Spender. Não tinha contudo o significado actual, que se deve a Archibald E. Garrod quando, em 1907, a diferenciou clinicamente das artropatias inflamatórias. A distinção definitiva entre as doenças articulares inflamatória e degenerativa ocorre 6 anos depois (Friederich von Muller).

A primeira referência conhecida desta doença data de 1759 e pertence a John Hunter, ao denominar um caso muito provável de coxartrose como «artrite seca da anca». William Heberden (1710-1801) diferencia os nódulos artrósicos das IFD dos nódulos gotosos. Em 1881, Charcot descreve nos nódulos de Heberden: «degenerescência da cartilagem articular que era substituída por osso ebúrneo». Os nódulos de Bouchard, das IFP, são descritos por este autor, em 1884, que também refere a sua natureza mais inflamatória e menos erosiva. O termo alternativo – artrose – é devido a Strauss e Ausmann (1903).

Pierre Marie e André Lerri descrevem, em 1912, as nodosidades dos polegares que Jacques Forrestier denominou rizartrose (1937).

As diferentes formas de doença articular cuja distinção era pouco precisa, puderam ser melhor

caracterizadas, no início do século passado, com o advento da radiologia. Nessa época Goldthwaite distinguiu duas formas principais de artropatia crónica. A forma “atrófica”, muitas vezes poliarticular que afectava pessoas jovens e a forma «hipertrofica» que atingia poucas articulações e ocorria em pessoas idosas. A primeira era a artrite e a segunda a artrose.

A palavra latina «Lúpus», que significa lobo, foi utilizada no século XVIII para descrever variadas lesões cutâneas. A primeira descrição do lúpus eritematoso data de 1833 e deve-se a Bielt, que o considerou uma doença crónica da pele. Kaposi, em 1872, atribui-lhe natureza sistémica ao reconhecer muitas das suas manifestações clínicas. Deixa de ser uma doença exclusivamente clínica, somente em 1948, quando Hargraves descreve a célula LE. Em 1958 Friou reconhece «o factor» anti-nuclear.

A primeira descrição convincente da artrite reumatóide (AR) foi publicada, em 1800, por Landré-Beauvais reportando 9 doentes do sexo feminino. Chamou-lhe então «gota asténica primitiva». Discute-se a existência anterior da AR, talvez mesmo anterior a Galeno. Provavelmente a doença foi reconhecida em 1676 por Sydenham, embora como uma variante da febre reumática com características específicas: «persistente, inflamatória, sem febre, dor cruel, deformação dos dedos, impotência funcional, miséria física e morte». Em 1703 Musgrave refere-se a uma poliartrite crónica, diferente da febre reumática e da gota úrica, que sugere a AR. O nome AR foi utilizado em primeiro lugar por Garrod em 1858, mas incluía a poliartrite inflamatória e a osteoartrose poliarticular. Sir Alfred Garrod, que 10 anos antes (1848), já havia descrito a sinovite da AR, publica uma das descrições da AR, melhores e mais completas de sempre.

Em 1922 este termo já só incluía a patologia poliarticular inflamatória e em 1958 libertou-se das artropatias seronegativas. Esta separação só foi possível devido à anterior descrição do factor reumatóide IgM, por aglutinação sobre glóbulos de carneiro, realizada por E. Waaler, Oslo, 1940 e H. Rose, N. York, 1948.

Oito anos depois (1956) Jacques Singer e Charles Plotz, em New York, descobrem o RA *test* ou teste do latex. Só em 1966, Heimes e Lavim descrevem os factores reumatóides IgA e IgG.

A síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAAF) conta-nos uma história ao contrário. Em 1952 um raro factor inibidor da coagulação foi des-

critico em doentes com LES. Este factor depois chamado «anticoagulante lúpico» associava-se frequentemente com um VDRL falsamente positivo. Em 1963 Bowie e col sugerem que estes doentes estavam paradoxalmente sujeitos a trombozes. Em 1977 Johanson e col, descrevem uma síndrome de trombozes recorrentes associadas a VDRL falsamente positivo e anticoagulante lúpico.

Já em 1975 Nilsson e col lhe haviam associado os abortos espontâneos de repetição. Em 1980 demonstrou-se que um anticorpo monoclonal com actividade anticoagulante lúpica se ligava a fosfolípidos com carga negativa (Thiagarajan e col, 1980).

Estes resultados sugeriram que a actividade anticoagulante lúpica era causada por AAF. Em 1983 foi apresentado, por Harris e col, um teste sensível para AAF por doseamento radio-imunológico de anticardiolipina em meio sólido. A designação SAAF surge quando se percebeu que esta síndrome não se confinava a doentes com LES.

A Clínica Reumatológica

História clínica

A colheita da história clínica é, de facto, a mais importante das aptidões necessárias em reumatologia. Uma boa história pode ser, ao mesmo tempo, quer uma fonte capaz de fornecer grande parte da informação essencial para o diagnóstico quer o importante início da adequada atitude terapêutica.

As técnicas de observação reumatológica estão adaptadas para as necessidades específicas do sistema músculo-esquelético – por ex. inspecção, palpação e observação do movimento. O doente reumático é mais do que a soma das suas articulações. Nenhuma avaliação reumatológica está concluída sem um exame clínico completo que deve incluir o estado de saúde nos seus aspectos físico, psíquico e social.

A anamnese fornece informação sobre o processo patológico e a sua natureza – i.e. inflamatória, mecânica, sistémica ou funcional. O exame físico deve definir a localização anatómica do problema – i.e. articular, periarticular ou muscular. E ambas concorrem para determinar o grau funcional – i.e. estilo de vida, nível de independência, causas preveníveis de incapacidade e suporte social.

Critérios de classificação e diagnóstico

Quando analisamos os critérios classificativos de doenças tão diferentes como a fibromialgia, artrite

reumatóide, S. Sjogren, lúpus eritematoso sistémico, arterite de células gigantes e artrite idiopática juvenil somamos, no total, 36 critérios dos quais 25 são clínicos – 7 a 16 colhidos na anamnese e 10 a 19 obtidos pelo exame físico. Nos casos da FM (2 critérios) e da AIJ (5 critérios) os itens diagnósticos são exclusivamente clínicos e, com excepção da SS, a identificação de todas aquelas entidades pode realizar-se apenas na presença de critérios clínicos.

Do mesmo modo, a revisão dos critérios diagnósticos de várias patologias como a S. de Reiter, polimialgia reumática, espondilite anquilosante, espondilartropatias, S. Sjogren, polimiosite/dermatomiosite e osteoartrose revela que dos 37 critérios totais, 24 são clínicos – 12 resultantes da anamnese e outros tantos do exame físico.

Só a OA tem critérios exclusivamente de imagem e apenas esta doença e a PM/DM, não são diagnosticáveis, recorrendo somente a critérios clínicos.

Também no caso de artrite inicial os critérios propostos são de índole exclusivamente clínica.

Esta revisão superficial permite, só por si, identificar o valor insubstituível da clínica em Reumatologia. Se para algumas doenças reumáticas os exames complementares de diagnóstico laboratoriais, de imagem ou outros têm real interesse diagnóstico e/ou classificativo, só em reduzido número de situações têm de facto uma importância decisiva.

No seguimento dos doentes reumáticos a avaliação clínica é também essencial. Com efeito os instrumentos desenvolvidos para estudar a evolução das DR e a eficácia das suas terapêuticas revelam um peso clínico esmagador.

Metrologia

A passagem da linguagem médica qualitativa para uma linguagem quantitativa é hoje fundamental na prática da Medicina «latu senso» e da Reumatologia em particular. Esta necessidade originou o desenvolvimento da Metrologia que conheceu um grande impulso sobretudo devido aos ensaios clínicos com fármacos.

A história da metrologia reumatológica tem um pouco mais de meio século. Os instrumentos de medida, inicialmente rudimentares, têm sofrido revisões profundas e refinamentos progressivos com o conseqüente aumento de complexidade. O resultado é a actual existência de um largo número de diversas escalas e instrumentos que os reumatologistas, sem terem o seu monopólio, vêm uti-

lizando crescente e, arrisco, maioritariamente.

O mais antigo instrumento que usamos, é a escala visual numérica de Likert que data de 1932. Em 1948, Keele propõe a, hoje tão em voga, escala visual analógica e o índice de Steinbrocker é apresentado logo 1 ano depois. Estas foram as primeiras escalas mas, mesmo ao nível dos sinais mensuráveis, o ainda imprescindível sinal de Schober foi descrito em 1937 e, posteriormente, modificado em 1969.

A evolução da metrologia clínica no âmbito da reumatologia levou ao desenvolvimento de várias e diferentes técnicas de contagem articular e grande número de questionários de auto-preenchimento. Vários destes questionários não se destinam apenas aos problemas articulares ou sistémicos das DR, mas consideram também princípios básicos de análise social e psicológica, i.e., são índices compostos e multidimensionais.

Foram ainda, sucessivamente, propostos vários aparelhos mecânicos simples, ainda em uso, para medir por ex. a força de preensão, o edema articular e o limiar doloroso.

Com o desenvolvimento da electrónica aparecem procedimentos de registo automático mais estruturados, sem grandes vantagens metodológicas na sua aplicação mas facilitadoras dos seus tratamento e leitura posteriores.

Na avaliação das DR, claro que também são utilizados exames laboratoriais, como por ex. a VS e/ou a PCR doseada, e radiogramas simples, mas estes reflectem respectivamente as alterações biológicas e estruturais e não as consequências clínicas e funcionais destas doenças.

Monitorização dos doentes

No estudo da evolução/«outcome» das DR importa sobretudo saber o que medir e como medir. O que habitualmente se mede na avaliação da eficácia e tolerância de qualquer estratégia terapêutica para uma DR, como em geral para qualquer outra patologia, são 5 dimensões essenciais: 1) o desconforto (por ex. dor, insónia, fadiga); 2) a incapacidade; 3) a morte; 4) a iatrogenia e, 5) os custos.

Como é que isso se faz, i.e., com que instrumentos é que se medem aquelas dimensões, é que pode ser mais discutível.

Com o objectivo de conhecer esses métodos, optei por rever um conjunto de ensaios clínicos com fármacos utilizados para tratar algumas das DR mais frequentes e/ou representativas. E, nes-

ses estudos, observei os instrumentos de medição utilizados.

Uma meta-análise de 130 ensaios controlados com AINE para a artrite reumatóide, mostrou que a força de preensão foi o teste mais vezes utilizado (n=28), seguido pelo índice de Ritchie (n=26), a duração da rigidez matinal (n=25), a intensidade da dor (n=23), o edema articular (n=15); a análise global realizada pelo doente (n=13) e, só depois de todos estes, a VS (n=11).

Ainda para a artrite reumatóide, a FDA aconselhou a utilização dos seguintes itens para avaliação da eficácia terapêutica: 1) número de articulações dolorosas, espontaneamente e/ou à pressão; 2) número de articulações edemaciadas; 3) duração da rigidez matinal; 4) força de preensão; 5) tempo de marcha; 6) VS; 7) opinião do médico e, 8) opinião do doente.

O índice do Colégio Americano de Reumatologia (20%,50% e 70%) reflecte a análise de 7 itens dos quais 6 são clínicos e o sétimo é a VS.

O DAS 28, hoje largamente utilizado na Europa e entre nós, recorre a quatro critérios – os 1,2,6 e 8 da FDA – o que também representa largamente o primado da clínica.

No caso da osteoartrose as variáveis escolhidas nos ensaios clínicos foram: 1) dor; 2) avaliação do doente; 3) amplitude dos movimentos; 4) avaliação do médico; 5) rigidez matinal; 6) sono; 7) actividades da vida diária; 8) tempo de marcha; 9) dor articular à palpação e, 10) consumo de analgésicos. As formas descritas para medir estes parâmetros foram as mais diversas mas, tal como as variáveis, eram todas clínicas.

Nos 20 ensaios terapêuticos com AINE para a espondilite anquilosante revistos, o único parâmetro não clínico, entre os vinte e três encontrados, foi a VS. Os mais empregues foram a dor (global e nocturna), distância dedos-solo, consumo de analgésicos, avaliação global quer pelo doente, quer pelo médico, fadiga e flexão lombar (teste Schober).

As publicações sobre os estudos de fármacos realizados na fibromialgia revelaram que todos os instrumentos utilizados foram clínicos, sendo os parâmetros mais avaliados: 1) pontos dolorosos; 2) dor; 3) qualidade do sono; 4) análise global pelo doente; 5) fadiga e, 6) rigidez.

O estudo da eficácia e da tolerância dos novos agentes biológicos na artrite reumatóide, como em outras DR inflamatórias, originou a necessidade de estudar o estado estrutural das articulações e a

evolução do seu dano, no decorrer do tempo. Mas mesmo neste caso uma radiografia simples das mãos, e pv. dos pés, é suficiente para obter este parâmetro.

A linguagem metrológica é hoje fundamental porque só ela permite seguir eficazmente os doentes reumáticos, em quem os acontecimentos clínicos decorrem a maioria das vezes durante largos anos.

Isto implica que os dados, sobretudo clínicos, mas também laboratoriais e radiológicos, devem ser recolhidos com todo o rigor.

Não devemos cair na tentação da «metromania», complicando sem vantagem prática as medições efectuadas, mas temos de nos esforçar para contrariar o imobilismo, que nos inibe de realizar as avaliações clínicas necessárias e adequadas e que é gerador da dilatação escusada e inútil do recurso aos exames complementares de diagnóstico.

A Essência da Reumatologia

Semiologia

Esta evidente realidade enfatiza a verdadeira natureza da especialidade de Reumatologia. Essencialmente clínica, ela baseia-se nas «palavras certas» e, reciprocamente, na sua «escuta» para a colheita anamnésica da história da doença e do doente e nos sinais obtidos, fundamentalmente, através da inspecção realizada por olhos atentos e reumatologicamente condicionados e da prestação manual, utilizada para a palpação topograficamente dirigida, para a execução, facilitação ou «estorvo» de movimentos e para aquilatar a força muscular e a sensibilidade superficial.

Este conjunto semiótico não é substituível por nenhum «pacote» laboratorial e/ou de imagem, por «melhor» que este seja. A destreza necessária para procurar e encontrar os dados clínicos certos e colhê-los correctamente só se pode alicerçar num treino específico continuamente melhorado e actualizado.

A aprendizagem das atitudes e das capacidades, geradoras dos «gestos» capazes de identificar a patologia reumática são o verdadeiro património dos reumatologistas. Mais do que os conhecimentos teóricos sobre as DR que, obviamente, também são quantitativa e qualitativamente sua reserva.

O contacto pessoal entre o médico e o doente teve, tem e deve continuar a ter um papel capital em Reumatologia. O médico deve eleger como

objecto principal da sua prática o doente (as suas saúde, necessidades e satisfação). A emergência da medicina verdadeiramente científica (início séc. XX) ao nível dos meios diagnósticos e terapêuticos, ocorreu em detrimento do contacto com o doente. O exercício da Medicina faz-se cada vez mais centrado na doença, respeitando cada vez menos a pessoa doente. Cada vez mais se recorre aos exames complementares de diagnóstico negligenciando o exame clínico.

Não é um problema recente. Já nos anos 60 do século passado a frase «Doing better but feeling worse» reflecte que os médicos cada vez «faziam» mais e melhor mas os doentes estavam progressivamente mais insatisfeitos. O doente deve deixar de ser um objecto para passar de novo a ser o sujeito. Esta atitude é sobretudo importante considerando o desenvolvimento crescente de distúrbios psicológicos e a identificação progressiva de entidades funcionais que não se acompanham de qualquer anomalia orgânica até agora detectável.

Comunicação e tempo

Por isso podemos tomar a fibromialgia (FM) como um exemplo e um verdadeiro desafio para a Reumatologia.

A FM é uma entidade com causa desconhecida que afecta a esfera biológica, psicológica e social dos doentes.

É na ausência de um mecanismo fisiopatológico conhecido e/ou de exames complementares de diagnóstico reveladores/comprovadores que reside a origem das divergências de opinião médica sobre a FM. Se para uns se trata de um estado mórbido, para outros é uma doença virtual.

A aproximação interpretativa ocidental clássica, assenta no conceito de que a linguagem reflecte simplesmente a experiência. Mas com Ferdinand de Saussure, linguísta suíço, iniciador do estruturalismo, este conceito evoluiu e o sistema linguístico pode considerar-se como uma série de sons diferentes combinados com um conjunto de ideias diversas.

Esta teoria significa que vivemos num mundo que é, sobretudo conceptualmente, construído pela linguagem mais do que visto e transmitido através dela. A nossa habituação a esta realidade, que o sistema linguístico vigente produz, torna-a essencialmente natural e por isso é a forma inevitável e correcta que temos para ver este mundo. No caso particular da dor e na situação ainda mais específica da FM, este termo – a dor – tem outras conota-

ções, como por exemplo desamparo, e pode colorir-se com comportamentos ansiosos e/ou tintas depressivas. Aqui está a linguagem, quase única referência da FM, a construir a nossa experiência mas também a manuseá-la. Isto origina uma multiplicidade de significados, pv. mesmo indeterminados, para a dor, com importantes implicações no papel da linguagem utilizada para comunicar vivências dolorosas. Perante estas dificuldades, pergunto eu quais os médicos com maior experiência hermenêutica genérica sobre a dor? Respondo também – os neurologistas e, evidentemente, os reumatologistas.

Parece que a Medicina de hoje tem uma necessidade psicológica de organicidade e a Reumatologia não se desinsere desta atitude filosófica. Não devemos esquecer que a profissão médica só é excepcional por aliar o manejo da ciência mais avançada à «arte» de cuidar das pessoas. O diagnóstico médico é cada vez mais misto, i.e. patológico, social e psicológico, e por isso o contacto pessoal – os «sentidos» – e já agora, porque não, os «sentimentos», têm a máxima importância.

O desafio que constitui o «futuro da Reumatologia» e a definição do que será a «Reumatologia do futuro» passa pela compreensão da prática médica como uma aliança entre a técnica e a inteligência, entre a ciência e a relação com a pessoa doente, baseada sobretudo na comunicação e isso só se consegue com tempo disponível para essa relação.

Exames complementares de diagnóstico (ECD)

Os ECD não podem substituir o exame clínico e vice-versa. Não devem competir mas cooperar, única forma de serem eficientes. O desenvolvimento das «técnicas» espelha os avanços da clínica e as conquistas desta reflectem os resultados daquelas.

Os ECD só respondem de forma adequada às questões correctamente colocadas, por isso devem ser solicitados apenas quando são necessários e pertinentes.

Se é verdade que habitualmente é no meio que está a virtude, esse meio é o balanço equilibrado entre a consideração que deve merecer, como pessoa, o doente reumático e o interesse devido à doença que o afecta.

Como na «Alegoria da Caverna», que Platão publicou no Livro VII da sua obra «A República», ou passamos a vida, como os prisioneiros da caverna, observando apenas sombras, neste caso os resulta-

dos dos ECD solicitados sem regra, sem indicação apropriada e desinseridos da clínica, que consideramos como realidade, ou optamos por iluminar a nossa prática caldeando os dados do exame clínico com os resultados das investigações complementares necessárias e suficientes.

Que bom seria se existisse um Reumatómetro, i.e. um aparelho, idealmente simples e fácil de operar que, de forma rápida, não cruenta e pouco onerosa, nos pudesse fornecer o diagnóstico correcto de qualquer DR, o seu grau de actividade, o estadió da lesão e conseguisse ainda, interpretar a sua evolução nas mais diversas dimensões. Seria óptimo mas tal aparelho não existe e, julgo eu, nunca existirá.

Assim, caros colegas e amigos, temos de continuar a fazer a Reumatologia à mão. Disso não podemos abdicar, como Pilatos que «lavou as mãos» no acto simbólico e pseudo-redentor em relação à condenação vital de Cristo.

O Presente na Rota do Futuro

O rumo da Reumatologia actual, influenciará indelévelmente a sua rota amanhã e por isso devemos antes «deitar as mãos à obra» e passar esta mensagem essencial, quer para os futuros reumatologistas quer para outros profissionais de saúde e mesmo, para o público em geral, que hoje tanto pressiona os médicos para a requisição sucessiva e cada vez maior de provas exploratórias. Muitos médicos, em prática defensiva, fazem-lhe a vontade, esquecendo-se que, como diz Jean Charles Sournia na sua «*Histoire du Diagnostic en Médecine*», aqueles exames não são isentos de perigo para os doentes, apresentam um custo crescente e o seu excesso contribui para desumanizar a Medicina.

Acabo com uma frase de Galeno: «Não é por ser provido de mãos que o Homem é mais inteligente, como pretende Anaxágoras, mas sim por ser mais inteligente que ele possui mãos, como muito bem diz Aristóteles». Utilizemos então as mãos provando que somos inteligentes. Pelo menos no dizer de Galeno e Aristóteles, o que não é pouco!

Correspondência para: Unidade de Reumatologia
Hospital de Egas Moniz, SA
Rua da Penha de França, 120, 2º Dto
1170-307 Lisboa
e-mail: jaimeb.med2@fcm.unl.pt

Bibliografia

1. Bellamy N. Musculoskeletal clinical metrology. Londres : Kluwer Academic Publishers, 1993
2. Branco JC. Fibromialgia: Modelo humano de dor, fadiga e incapacidade crónicas. Lisboa : Edição do Autor, 1997
3. Byl S. Rheumatism and gout in the Corpus Hippocraticum. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Bruxelas: Eramus Foundation. 1987: 62-65
4. Carvalho PJM. História do Reumatismo. Coimbra: Laboratório Roussel, 1984
5. Dougados M. La Mesure. Méthodes d'évaluation des affections rhumatismales. Paris: Expansion Scientifique Publications, 1997
6. Editors. Looking back on the millenium in medicine. N Engl J Med 2000; 342 (1): 42-9
7. Ehrlich GE. Rheumatology in the 17th century. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Bruxelas: Eramus Foundation. 1987: 80-81
8. Ferez JAL. Rheumatism, arthritis and gout in Galen. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Bruxelas: Eramus Foundation. 1987: 84-86
9. Foucault M. Naissance de la clinique. Une archéologie du regard médical. Paris: Presses Universitaires de France, 1963
10. Gladman DD & Urowitz MB. Sístemic lupus erythematosus: Clinical features. In: Klippel JH & Dieppe PA, eds. Rheumatology (2nd ed). London: Mosby, 1998:7/1.1 -1.18
11. Harris EN. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH & Dieppe PA, eds. Rheumatology (2nd ed). London: Mosby, 1998:7/35.1 -35.6
12. Hoerni B. L'examen clinique. D'Hippocrate à nos jours. (2e édition). Paris: Imothep/ Maloine, 2000
13. Lambrichs LL. La vérité médicale. Paris: Robert Laffont. 1993
14. Leca A-P. Histoire illustrée de la rhumatologie. Goutte, rhumatismes et rhumatisants. Paris: Les Editions Roger DaCosta, 1984
15. Mannik M. Rheumatoid factors – their discovery and possible role in pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta: American Rheumatism Association, 1985: 104-110
16. Margotta R. História ilustrada da medicina. Lisboa: Centralvivos – Edição e Distribuição, Lda, 1996
17. McCarty DJ. Crystal deposition diseases. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta: American Rheumatism Association, 1985: 74-88
18. McDevitt HO. Immunogenetics and rheumatic diseases. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta : American Rheumatism Association, 1985: 32-41
19. Rothfield C. Gout as metaphore. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Bruxelas: Eramus Foundation. 1987: 73-75
20. Russell AS. Ankylosing spondylitis history. In: Klippel JH & Dieppe PA, eds. Rheumatology (2nd ed). London: Mosby, 1998:6/14.1-14.2
21. Seegmiller JE. Conquest of gouty arthritis. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta: American Rheumatism Association, 1985: 90-101
22. Sournia J-C. Histoire du diagnostic en medecine. Paris: Editions de Santé, 1995
23. Tan EM. The LE cell and antinuclear antibodies: a breakthrough in diagnosis. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta : American Rheumatism Association, 1985: 44-52
24. Thomson FG. & Gordon RG. Las enfermedades reumáticas crónicas. Diagnóstico e tratamiento. Barcelona: Manuel Marín, 1929
25. Vesalius A. De humani corporis fabrica. Budapest: Helikon, 1968
26. Williams RC. The Conquest of Rheumatic fever – an ongoing battle. In: McCarty DJ, ed. Landmark advances in Rheumatology. Atlanta : American Rheumatism Association, 1985: 54-60



INDUÇÃO DE AUTOANTICORPOS
DURANTE TRATAMENTO PROLONGADO
COM INFLIXIMAB EM DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE

Anabela Barcelos
Maria João Salvador
José António P. da Silva
Armando Malcata
Armando Porto

Sector de Reumatologia do Serviço de Medicina III e Reumatologia.
Hospitais da Universidade de Coimbra.

RESUMO

O objectivo principal deste estudo foi avaliar a indução de autoanticorpos em doentes com Artrite Reumatóide (AR) tratados com infliximab, na prática clínica.

Vinte e dois doentes (19 do sexo feminino e 3 do sexo masculino) com AR foram tratados com infusões de infliximab. Foram pesquisados autoanticorpos a todos os doentes antes do tratamento e às semanas 30 (6 infusões). O mesmo foi realizado às semanas 54 (9 infusões) e 102 (15 infusões) naqueles que prosseguiram o tratamento. Os autoanticorpos analisados foram os seguintes: anticorpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-nDNA, anti-histonas, anti-SS-A e anti-SS-B.

Metade dos 22 doentes que receberam tratamento prolongado com infliximab, desenvolveram autoanticorpos. Os autoanticorpos mais comuns foram os ANA em 36%, seguidos do anti-dsDNA em 27% e do anti-nDNA em 5%. A formação de autoanticorpos foi associada à infusão de infliximab às 54 semanas ($p=0,026$), contudo talvez devido aos doentes que não continuaram, não podemos dizer o mesmo com significado estatístico às 102 semanas ($p=0,154$).

A formação de autoanticorpos foi observada em doentes a fazer tratamento prolongado com infliximab. Nenhum doente, até à data, teve alguma manifestação clínica que pudesse ser relacionada com a formação destes autoanticorpos. Contudo, é necessário proceder à contínua monitorização da segurança destes fármacos até um melhor conhecimento do seu perfil.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide, Autoanticorpos, Infliximab.

ABSTRACT

The main objective of this study is to determine the induction of autoantibodies in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) treated with infliximab in a routine clinical setting.

Twenty-two patients (19 females and 3 males) with RA were treated with infusions of infliximab. All patients were followed with autoantibody analysis before treatment and at 30 weeks (6 infusions). Some of the patients underwent further autoantibody analysis after 54 weeks (9 infusions) and 102 weeks (15 infusions). Autoantibody analysis enabled the evaluation of the development of the following antibodies: antinuclear antibody (ANA), anti double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-nDNA, anti-histone, anti-SSA and anti-SSB.

Fifty percent of 22 patients, receiving prolonged treatment with infliximab, developed new autoantibodies. The most common new antibody was ANA in 36%, followed by anti-dsDNA in 27% and anti-nDNA in 5%. New autoantibody formation was associated with the infusions of infliximab at 54 weeks ($p=0,026$), however due to patient withdrawn we can not significantly say the same at 102 weeks ($p=0,154$).

Autoantibody formation is seen in patients receiving prolonged treatment with infliximab. No patient, to date, has manifested disease characteristics that might be related to autoantibody formation. Carefull attention should be paid to the patients undergoing prolonged treatment with infliximab.

Key-words: Rheumatoid Arthritis, Autoantibodies, Infliximab.

INDUÇÃO DE AUTOANTICORPOS DURANTE TRATAMENTO PROLONGADO COM INFlixIMAB EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Anabela Barcelos*, Maria João Salvador*, José António P. da Silva**, Armando Malcata***, Armando Porto****

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica, de etiologia desconhecida, que afecta aproximadamente 1% da população mundial¹.

A sua incidência e prevalência é duas a três vezes mais elevada nas mulheres do que nos homens¹, surgindo com maior frequência em idade produtiva da vida², traduzindo-se em absentismo laboral, hospitalizações e em reformas precoces por invalidez.

Dois anos após o diagnóstico, os doentes habitualmente apresentam incapacidade moderada e, ao fim de 10 anos, 30% estão gravemente incapacitados^{3,4}.

Falta de auto-estima, sensação de abandono, depressão, dependência de terceiros, etc... são alguns dos sentimentos observados nos doentes com AR^{5,6}, para além da elevada taxa de morbilidade e mortalidade^{7,12}.

Vários estudos vieram demonstrar que a lesão radiológica na AR é precoce, ocorrendo logo nos primeiros dois anos de doença¹³⁻¹⁵, e quanto mais precocemente for instituída terapêutica com drogas modificadoras da actividade da doença reumática (DMARDs), menor é a lesão estrutural¹⁶⁻²¹. Em seu apoio, entre outros, encontram-se os dados de uma meta-análise de 11 estudos que incluíram 1.435 doentes, onde se verificou que a duração da doença ao início do tratamento era a variável com maior peso para prever a resposta aos DMARD's²².

Com um melhor conhecimento da doença e surgimento de novas terapêuticas nos últimos 15

anos, o tratamento da Artrite Reumatóide mudou radicalmente. Passou-se, assim, de uma atitude conservadora («estratégia da pirâmide») em que os AINE's eram a primeira escolha terapêutica da AR, associando-se um DMARD numa fase mais tardia da doença, para uma atitude mais agressiva («inversão da estratégia da pirâmide»)²³, com introdução precoce de DMARDs, em monoterapia ou em terapêutica combinada. Vários estudos têm demonstrado a superioridade da terapêutica combinada *versus* a monoterapia^{24,25}.

Mas, apesar do enorme avanço na terapêutica da AR nos últimos anos, ainda existe um considerável número de doentes que mantem doença activa.

Um melhor conhecimento do sistema imune, especialmente do papel das citocinas na patogénese da AR^{26,27}, levou a tratamentos dirigidos selectivamente contra alguns componentes da resposta inflamatória, particularmente visando a inibição do TNF α (infliximab, etanercept).

Em estudos controlados com placebo, ambos, anti-TNF α quimérico e humanizado, produziram uma melhoria imediata da actividade da doença.

Marcadores da actividade da doença, como a velocidade de sedimentação (VS), proteína C reactiva (PCR), número de articulações tumefactas e dolorosas, diminuíram rapidamente após o tratamento com anti-TNF α ²⁸⁻³⁰. Também foi demonstrado que estes agentes atrasam a progressão radiológica da AR³⁰⁻³².

Os objectivos do tratamento da AR consistem em aliviar a dor, reduzir ou suprimir o processo inflamatório, manter a função das estruturas afectadas, prevenir as deformações e, recentemente, com o surgimento destas novas terapêuticas, a remissão tornou-se o principal objectivo de todos os reumatologistas.

Assim, os anti-TNF α rapidamente ganharam popularidade no tratamento da AR fazendo parte do nosso arsenal terapêutico diário. Contudo, a eficácia continuada e os efeitos adversos destes

* Assistente Hospitalar de Reumatologia dos H.U.C.

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia dos H.U.C. Professor Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

*** Chefe de Serviço de Reumatologia dos H.U.C.

**** Director do Serviço de Medicina III e Reumatologia dos H.U.C. Professor Catedrático de Medicina da Universidade de Coimbra.

agentes biológicos não estão completamente estabelecidos.

Os anticorpos antinucleares (ANA) são a «marca» do Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), mas são frequentemente encontrados em doentes com outras patologias auto-imunes, incluindo a AR, bem como em indivíduos saudáveis^{33,34}.

Vários estudos têm descrito a indução de ANA em doentes com AR após o tratamento com os anti-TNF α (infiximab e etanercept)³⁵⁻⁴⁰.

Objectivo

Os objectivos do presente estudo foram:

- avaliar a indução de autoanticorpos em doentes com AR tratados com infiximab na nossa prática clínica, e
- apreciar o eventual aparecimento de manifestações clínicas relacionadas com os autoanticorpos nesta população.

Material e Métodos

Procedeu-se a um estudo aberto, prospectivo, onde foram incluídos vinte e dois doentes com Artrite Reumatóide submetidos a terapêutica com infiximab endovenoso, na dose de 3 mg/Kg de peso corporal, às semanas 0, 2, 6 e depois de 8 em 8 semanas em associação ao metotrexato (MTX), seguidos no Sector de Reumatologia do Serviço de Medicina III e Reumatologia, dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Todos os doentes preenchiam os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)⁴¹ para a classificação de AR.

Foi elaborado um protocolo de seguimento aplicado a todos os doentes, em cada visita. Na primeira visita foram registados os dados relacionados com a doença e dados demográficos. Nas visitas subsequentes, avaliou-se a resposta ao tratamento, registaram-se os efeitos adversos, foram realizadas análises de rotina e foram também estudados os autoanticorpos, antes da primeira administração de infiximab e às semanas 30 (visita 6), 54 (visita 9) e 102 (visita 15), antes de cada infusão. Todos os doentes receberam pelo menos 6 infusões de infiximab.

A pesquisa e o doseamento dos autoanticorpos foi realizada no laboratório de autoimunidade do Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Uni-

versidade de Coimbra, pelo teste de imunofluorescência indirecta para os anticorpos antinucleares, pelos testes *radioimmunoassay* (RIA) e de imunofluorescência indirecta com *Crithidia luciliae* (CLIFT) para o anticorpo anti-dsDNA e pelo teste *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) para os restantes anticorpos, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP e anti-histonas.

Os ANA foram considerados positivos para um título superior a 1:160; o anti-dsDNA foi considerado positivo para valores superiores a 4,2 UI/ml; e os restantes autoanticorpos foram considerados positivos ou negativos, sem quantificação.

A análise estatística entre as visitas foi realizada pelo Teste de Associação do Qui-Quadrado. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Descrição dos doentes

Dos vinte e dois doentes com AR que receberam tratamento com infiximab, em associação ao MTX, dezanove eram do sexo feminino e três do sexo masculino. À data de inclusão no protocolo de seguimento, a média de idade dos doentes era de $56,0 \pm 4,6$ anos e a duração média da AR de $14,9 \pm 5,3$ anos.

Quinze doentes apresentavam factores reumatóides (RA teste e Waaler Rose) e nos restantes a pesquisa foi negativa.

A idade média de início da AR foi aos $43,1 \pm 4,9$ anos (Quadro 1).

Os doentes receberam um total de 263 infusões de infiximab, com uma dose média total por doente

Quadro 1. Características Demográficas e Clínicas dos Doentes Avaliados

Número de doentes	22
Doentes do sexo feminino	19
Doentes do sexo masculino	3
Média de idade (anos)	$56,0 \pm 4,6$
Duração média da doença (anos)	$14,9 \pm 5,3$
Idade média de início da AR (anos)	$43,1 \pm 4,9$
Doentes com factores reumatóides negativos	7
Doentes com factores reumatóides positivos	15

te de 2.356,5 mg. A média de infusões por doente foi de 12.

Dos 10 doentes que tinham ANA positivos à entrada (*baseline*), três eram também positivos para o anti-dsDNA e um para ambos os anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B. Contudo, nenhum dos doentes preenchia critérios de diagnóstico para Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) no início da administração do infliximab.

Formação de novos autoanticorpos.

Metade dos 22 doentes desenvolveram novos autoanticorpos durante o tratamento prolongado com infliximab.

Os autoanticorpos mais frequentemente encontrados foram os ANAs em 36% dos doentes, seguidos pelo anti-dsDNA em 27% e o anti-nDNA em 5%. Não foi identificada formação dos seguintes autoanticorpos: anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP e anti-histonas.

A formação de novos autoanticorpos foi associada à administração de infliximab às 54 semanas ($p=0,026$), contudo talvez devido ao número de doentes que não continuaram a terapêutica, não se verificou significado estatístico às 102 semanas ($p=0,154$).

O número total de infusões, assim com a dose de infliximab, foi maior nos doentes em que houve formação de autoanticorpos, contudo sem significado estatístico.

O tratamento com infliximab foi suspenso em 6 doentes (27,3%) após 9 infusões, devido a efeitos adversos em 2 (9,1%) (Quadro 2) e por ineficácia em 4 (18,2%).

Dos 6 doentes que descontinuaram o tratamento, três apresentavam anticorpos antinucleares positivos à entrada do estudo e os outros três eram negativos. Apenas um destes últimos se tornou positivo à semana 54.

Nenhum doente desenvolveu manifestações clínicas de LES.

Discussão

Neste estudo aberto e prospectivo, observamos uma elevada taxa de formação de novos autoanticorpos em doentes com AR que receberam tratamento prolongado com infliximab em associação ao MTX. Até à data, não foi registado nenhum caso de Síndrome Lúpica nos nossos doentes.

O mecanismo de indução destes autoanticorpos permanece pouco claro. Pensa-se que o infliximab ao ligar-se ao TNF α nas superfícies celulares possa causar a apoptose celular, levando à libertação de detritos nucleares e citoplasmáticos na circulação, podendo assim originar a produção de autoanticorpos^{37,38,40}. O seu significado clínico, quer em termos de alteração da eficácia do tratamento ou desenvolvimento de outras doenças autoimunes, também não está esclarecido.

Este pequeno estudo apresenta várias limitações, entre as quais destacamos: em primeiro lugar, a pesquisa de autoanticorpos foi realizada no âmbito da nossa prática clínica; em segundo lugar, não foi um estudo controlado com placebo e, tendo a pesquisa de autoanticorpos sido realizada nas semanas 30, 54 e 102 (e não em todas as visitas) não nos foi possível avaliar em que altura do tratamento surgiram os autoanticorpos.

O surgimento ocasional de autoanticorpos foi descrito nos primeiros estudos clínicos com infliximab na AR.^{35,37} Estudos mais recentes salientaram a maior frequência na formação de autoanticorpos em doentes recebendo tratamento prolongado com infliximab^{40,42,43}, com os ANA a serem os primeiros anticorpos a surgir⁴⁴.

Dado o benefício da terapêutica com infliximab nos doentes com AR resistentes aos DMARDs convencionais, o risco de surgimento de uma doença autoimune parece ser tão pequeno que não representa uma limitação ao seu uso na prática clínica. Contudo, é necessário proceder à contínua monitorização da segurança destes fármacos, por períodos de tempo alargados, até um melhor conhecimento do seu perfil.

Referências Bibliográficas

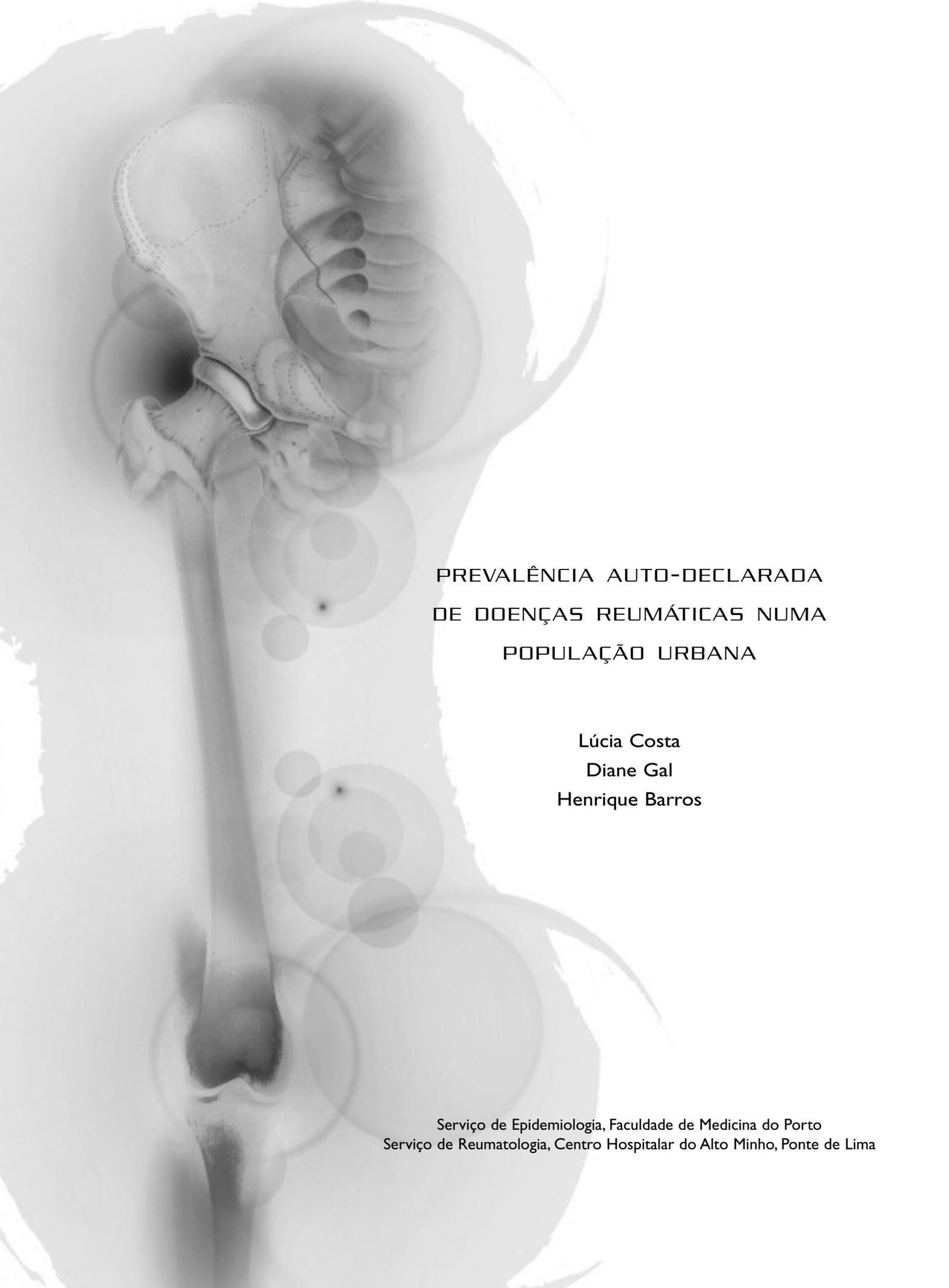
1. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000;39(suppl2):3-12.
2. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology* Vol 1. 2nd ed. London, UK: Mosby; 1998:2.1-2.6.
3. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:589-604.
4. Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of

Quadro 2. Efeitos Adversos que Levaram à Suspensão da Medicação

Efeitos Adversos	Número de Doentes
Insuficiência Cardíaca Descompensada	1
Reacções adversas relacionadas com a perfusão	1

- rheumatoid arthritis work disability: A prospective 18-year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117.
5. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50(suppl 1):1-14.
 6. Young LD. Psychological factor in rheumatoid arthritis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60(4):619-627.
 7. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1994;37:481-494.
 8. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
 9. Pincus T, Callahan LF Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985;38:973-984.
 10. Pincus T, Callahan LF Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires documents and predict long term morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1051-7.
 11. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:589-604.
 12. Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of rheumatoid arthritis work disability: A prospective 18-year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117.
 13. Heijde DMFM van der, Leeuwen MA van, Riel PLCM van, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three years prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.
 14. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585.
 15. Caruso I, Santandrea S, Sarzi Puttini P, et al. Clinical, laboratory and radiographic features of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1268.
 16. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.
 17. Van de Putte LBA, Van Gestel AM, Van Riel PLCM. Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence and implications. *Ann Rheum Dis* 1998;57:511-512.
 18. Heijde DM van der, Riel PL van, Nuver-zwart IH, Gribnau FN, Putte LB van de. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint manage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;I:1036-8.
 19. Jeurissen MEC, Boerbooms AMTh, Putte LBA van de, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double blind study. *Ann Intern Med* 1991;114:999-1004.
 20. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001;40:1211-20.
 21. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson AT. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
 22. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JW, Van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
 23. Wilske KR, Healey LA. Remodelling the pyramid: a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1990;17:127.
 24. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
 25. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
 26. Feldmann M, Brennan FM, Maini RM. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996;14:397-440.
 27. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
 28. Rankin EC, Choy EH, Kassimos D, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:334-42.
 29. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-1563.
 30. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
 31. Genovese M, Martin R, Fleischmann R, Keystone E, Bathon J, Spencer-Green G, et al. Enbrel (etanercept) vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (ERA trial): two-year follow-up. *Arthritis Rheum* 2000;43(suppl):S269(abstr 1217).
 32. <http://www.medscape.com/Medscape/Rheumatology/TreatmentUpdate/1999/tu02/public/toc-tu02.html>
 33. George J, Shoenfeld Y. Natural antibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y, editors. *Autoantibodies*. Amsterdam: Elsevier Scientific;1996. P534-9.
 34. Yadin O, Sarov B, Naggan L, Slor H, Shoenfeld Y. Natural autoantibodies in the serum of healthy women – a five-year follow-up. *Clin Exp Immunol* 1989;75:402-6.

35. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
36. Maini RN, et al for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-39.
37. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-2390.
38. Pisetsky D. Tumor necrosis factor α blockers and the induction of anti-DNA autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:2381-2382.
39. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-580.
40. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles M-A. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003;30(12):2557-2562.
41. ACR ad hoc committee. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):713-722.
42. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, et al. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: result of an open trial. *Rheumatology Oxford* 2002;41:1109-1112.
43. Antivalle M, Marrazza M, Randisi G, et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with infliximab: Efficacy, side effects and autoantibody induction (abstract). *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl:S534.
44. Bingham S, Barcelos A, Buch M, Lindsay S, Emery P. Induction of serological lupus in patients on leflunomide and infliximab. (abstract) *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl:S168.



PREVALÊNCIA AUTO-DECLARADA
DE DOENÇAS REUMÁTICAS NUMA
POPULAÇÃO URBANA

Lúcia Costa
Diane Gal
Henrique Barros

Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto
Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

RESUMO

Objectivo: As perturbações músculo-esqueléticas são uma causa fundamental de doença para os indivíduos e de gastos com saúde nas sociedades desenvolvidas. Por isso, o presente estudo foi realizado para quantificar a prevalência de algumas dessas patologias numa amostra representativa da população adulta da cidade do Porto.

Métodos: Os 1.238 participantes avaliados (787 mulheres e 451 homens, com idade igual ou superior a 18 anos) foram seleccionados no âmbito de um inquérito populacional de saúde (EPIPorto), através de marcação de dígitos telefónicos ao acaso (participação 70%) entre os residentes na cidade do Porto. Todos responderam a um questionário incluindo perguntas referentes a estilos de vida, comportamentos, história pessoal e familiar de doenças. Foi especificamente interrogado se alguma vez um médico lhes tinha efectuado o diagnóstico de artrite reumatóide, lúpus, pelviespondilite anquilosante, artrite psoriática, artrose da anca ou do joelho, e lombalgia crónica.

Resultados: Foi referida pelo menos uma destas patologias por 28,7% das mulheres e 13,1% dos homens. A prevalência de artrite reumatóide nas mulheres foi 2,5% (IC95%:1,5-3,9) e 0% (IC95%: 0-1,1) em homens. Globalmente a frequência de lúpus foi 0,2% e a de pelviespondilite anquilosante foi 0,6%, semelhante nos dois sexos. A artrose da anca (7,4% *vs.* 2,2%), a do joelho (14,2% *vs.* 5,9%) e as lombalgias (15,6% *vs.* 6,4%) foram significativamente mais frequentes em mulheres e aumentavam com a idade.

Conclusão: Um em cada quatro adultos referiu pelo menos uma patologia reumatismal revelando a marcada importância das doenças músculo-esqueléticas tanto em saúde pública como na clínica individual.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Doenças Reumáticas; Lombalgias; Prevalência.

ABSTRACT

Objective: Muscular-skeletal conditions are a fundamental cause of individual disease and of health expenditure in developed societies. Thus, the present study was performed to determine the prevalence of some of these pathologies in a representative sample of the adult population of the city of Porto.

Methods: The 1.238 participants evaluated (787 women and 451 men; equal to or older than 18 years of age) were selected as part of a population health survey (EPI-Porto), through random digit dialing (participation rate 70%) of residents in the city of Porto. All responded a questionnaire, which included questions about lifestyle, behaviors and personal and family disease history. In particular, they were questioned about whether their physician ever diagnosed them as having rheumatoid arthritis, lupus, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, hip or knee osteoarthritis and low back pain.

Results: At least one of these pathologies was reported by 28,7% of women and 13,1% of men. The prevalence of rheumatoid arthritis in women was 2,5% (IC95%:1,5-3,9) and 0% (IC95%: 0-1,1) in men. Globally, the frequency of lupus was 0,2% and 0,6% for ankylosing spondylitis, similar in both genders. Arthritis in the hip (7,4% *vs.* 2,2%), in the knee (14,2% *vs.* 5,9%) and chronic low back pain (15,6% *vs.* 6,4%) were significantly more frequent in women and increased with age.

Conclusion: One in every four adults reported at least one diagnosis of a rheumatic disease revealing the marked public health importance and healthcare needs of individuals with muscular-skeletal conditions.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Rheumatic Disease; Low Back Pain; Prevalence.

PREVALÊNCIA AUTO-DECLARADA DE DOENÇAS REUMÁTICAS NUMA POPULAÇÃO URBANA

Lúcia Costa*, Diane Gal**, Henrique Barros***

Introdução

As doenças reumáticas compreendem um grande número de afecções do sistema músculo-esquelético que, no seu conjunto e internacionalmente, constituem um importante problema de saúde pública, sendo das principais patologias que motivam os doentes a recorrer a consultas médicas e uma das causas mais frequentes de absentismo laboral¹.

Apesar destes factos serem bem conhecidos, a prevalência destas doenças não está bem estabelecida, embora se saiba que é muito variável entre regiões do globo. Em 1981 a Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com a *International League of Associations for Rheumatic Diseases* (ILAR), lançou um programa para controlo das doenças reumáticas (*Community Oriented Program of Control of Rheumatic Diseases* – COPCORD) tendo sido realizados vários estudos de prevalência destas doenças no âmbito desse programa².

Em Portugal, os escassos estudos que procuraram quantificar a nível populacional a importância das doenças reumáticas debruçaram-se principalmente sobre a osteoporose³⁻⁵. Adicionalmente, desenvolveram-se alguns trabalhos sobre doenças específicas mas em áreas geográficas restritas^{6,7}. Apesar de limitações de método, o inquérito epidemiológico de reumatismos elaborado pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia em 1976 permanece o estudo mais amplo efectuado entre nós⁸.

No presente trabalho, através da auto-declaração do diagnóstico, quantificamos a prevalência de algumas doenças reumáticas – Artrite Reumatóide (AR), Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriá-

tica (AP), Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), Coxartrose, Gonartrose e Lombalgias Crónicas –, numa amostra representativa de adultos residentes na cidade do Porto.

Participantes e Métodos

As informações foram obtidos através de um estudo transversal, planeado para obter informação sobre a saúde e os hábitos alimentares, utilizando uma amostra de adultos residentes no Porto, cuja metodologia foi já anteriormente descrita em pormenor⁹.

Utilizou-se como espaço de amostragem o conjunto de indivíduos que na área do estudo residiam em habitações com telefone e recorreu-se ao método de amostragem por aleatorização de dígitos telefónicos-*random digit dialing*¹⁰. Criou-se uma lista de números de telefone utilizando os indicativos da zona residencial e sorteando os restantes quatro algarismos. Após quatro tentativas de procura, em dias e horas diferentes, foram ignorados os números para os quais não se obteve resposta.

Foi efectuado um inquérito, realizado por entrevistadores treinados e com grau de conhecimento análogo, que compreendia a resposta a um questionário e um conjunto de medições, nomeadamente avaliação antropométrica e parâmetros hematológicos e bioquímicos. Aos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos foi aplicado o «*Mini-mental state examination*», segundo Folstein¹¹ de forma a fazer uma rápida avaliação de alterações cognitivas. Eram excluídos do estudo os indivíduos com uma pontuação inferior a 24.

A partir do questionário recolheu-se informação relativa a características demográficas, sociais, de comportamento e história clínica, com indicação específica sobre se alguma vez tinha havido um diagnóstico médico de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, lúpus, lombalgias crónicas (definidas por uma duração supe-

*Reumatologista, Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto; Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima.

**Mestre em Saúde Pública, Investigadora, Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto;

***Director do Serviço de Epidemiologia, Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto.

rior a 3 meses), artrose da anca e do joelho.

Avaliaram-se 1.238 indivíduos (787 mulheres e 451 homens) com idade superior ou igual a 18 anos, cuja distribuição se apresenta no Quadro 1.

Análise estatística da informação

Para cada patologia reumática considerada calculou-se a prevalência e os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) utilizando o programa Epi-Info 2002. Os resultados são apresentados separadamente para cada sexo e com a idade categorizada em três classes: ≤ 40 , 41-59, ≥ 60 anos. As prevalências foram comparadas pela prova de qui-quadrado e consideraram-se estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$

Resultados

Foi referida pelo menos uma das patologias em causa por 28,7% das mulheres e 13,1% dos homens (Quadro 2). A prevalência de artrite reumatóide foi de 1,6% (IC95%: 1,0-2,5), sendo de 2,5% (IC95%: 1,5-3,9) nas mulheres e 0% (IC95%: 0-1,1) nos

homens. Globalmente a frequência de lúpus foi 0,2% e a de espondilite anquilosante foi 0,6%, semelhante nos dois sexos.

A artrose da anca (7,4% vs. 2,2%), a do joelho (14,2% vs. 5,9%) e as lombalgias (15,6% vs. 6,4%) foram significativamente mais frequentes nas mulheres e aumentavam significativamente com a idade, crescendo as lombalgias crónicas de 8,6% antes dos 40 anos para 25% depois dos 60 (Tabela 3). A percentagem de homens com lombalgias foi a excepção com um máximo no grupo etário dos 41 aos 59 anos.

Utilizando os quantitativos e a distribuição etária da população portuguesa obtidos no recenseamento 2001 e as frequências encontradas neste estudo, pode-se prever que cerca de 1.200.000 mulheres e 430.000 homens padeçam de pelo menos uma doença reumática (Quadro 4).

Discussão

Cerca de um quarto dos inquiridos referiu ter-lhe sido diagnosticada pelo menos uma doença reumática, confirmando a alta prevalência deste tipo de patologias, tal como tem sido descrito em estudos efectuados noutras populações^{8,11,12}.

O facto de os dados serem obtidos a partir de um inquérito populacional sem confirmação objectiva por um médico poderá justificar estes valores elevados. Estudos de prevalência com identificação dos casos por auto-declaração mostram grande variabilidade nas prevalências, de acordo com o tipo de inquérito e a forma de fazer a pergunta, que pode referir-se apenas a alguma queixa reumática ou citar um diagnóstico preciso¹². Estas diferenças metodológicas associadas às diferenças

Quadro 1. Características da População

Idade	Homens		Mulheres	
	n	%	n	%
Até 40	151	33,5	269	34,2
41-59	158	35,0	290	36,8
Mais de 59	142	31,5	228	29,0
TOTAL	451	36,4	787	63,6

Quadro 2. Prevalência das Doenças Inquiridas

Doença	Homens		Mulheres		Total	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
Artrite psoriática	0	0 (0-1,1)	0	0 (0-0,6)	0	0 (0-0,4)
Artrite reumatóide	0	0 (0-1,1)	19	2,5 (1,5-3,9)	19	1,6 (1,0-2,5)
Coxartrose	10	2,2 (1,1-4,2)	57	7,4 (5,7-9,5)	67	5,5 (4,3-7,0)
Espondilite anquilosante	2	0,4 (0,1-1,8)	6	0,8 (0,3-1,7)	8	0,6 (0,3-1,3)
Gonartrose	26	5,9 (3,9-8,6)	109	14,2 (11,8-16,9)	135	11,1 (9,4-13,1)
Lombalgias	29	6,4 (4,4-9,2)	123	15,6 (13,2-18,4)	152	12,3 (10,5-14,3)
Lúpus	1	0,2 (0,0-1,4)	2	0,3 (0,0-1,0)	3	0,2 (0,1-0,8)
Pelo menos uma doença	59	13,1 (10,2-16,6)	226	28,7 (25,6-32)	285	23,0 (20,7-25,5)

Quadro 3. Prevalência de Acordo com Idade na Coxartrose, Gonartrose e Lombalgias

	Idade (anos)		
	≤ 40 n (%)	41-59 n (%)	≥60 n (%)
Coxartrose			
Homens	0 (0%)	2 (1,3%)	8 (5,7%)
Mulheres	0 (0%)	14 (4,9%)	43 (19,5%)
Gonartrose			
Homens	1 (0,7%)	6 (3,8%)	19 (13,8%)
Mulheres	1 (0,4%)	33 (11,6%)	75 (34,6%)
Lombalgias			
Homens	8 (5,3%)	13 (8,2%)	8 (5,6%)
Mulheres	23 (8,6%)	43 (14,9%)	57 (25%)

Quadro 4. Estimativa da Prevalência das Doenças Reumáticas na População Portuguesa

Idade	Homens		Mulheres	
	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	n*
≤ 40	6,6 (3,2-11,8)	118.236	8,6 (5,5-12,6)	154.101
41-59	12,7 (7,9-18,9)	117.467	26,9 (21,9-32,4)	344.770
≥60	20,4 (14,1-20,8)	196.737	54,8 (48,1-61,4)	701.447
Total	11,7 (7,2-17,8)	432.440	27,6 (22,9-32,8)	1.200.318

* Estimativa baseada na população portuguesa (recenseamento 2001)

na composição demográfica das populações limitam a possibilidade de inferir a partir das comparações entre estudos. No entanto, com todas as limitações reconhecidas, as prevalências auto-declaradas são um importante instrumento de trabalho nas doenças músculo-esqueléticas.

A prevalência de artrite reumatóide estimada nesta população é elevada em comparação com outros estudos europeus¹², mas semelhante aos valores encontrados quando a prevalência é auto-declarada, podendo, a sobre-estimação resultar apenas da técnica de obter a informação¹³. No entanto, o único inquérito feito em Portugal abrangendo um grande número de pessoas⁸, apresentou uma prevalência de artrite reumatóide de 5,2%. É também possível que alguns casos de artrite psoriática sejam erradamente considerados como artrite reumatóide, dado que não foi encontrado nenhum caso em que tivesse havido esse diagnóstico, embora sendo a doença pouco frequente, os valores de 0,02% a 1% descritos noutras populações¹⁴ estão incluídos nos intervalos de confiança

que estimamos para a estimativa pontual de 0%.

A prevalência de gonartrose foi superior à de coxartrose, aumentando com a idade e sendo mais comum nas mulheres, tal como havia sido descrito num estudo efectuado na Holanda¹³. A prevalência das lombalgias nas mulheres também aumentou com a idade, enquanto que nos homens, como seria previsível, foram mais prevalentes entre os 41 e 59 anos, correspondendo à idade em que a associação com a actividade e as consequências da exposição laboral eram mais esperadas¹.

Sendo urbana a população deste estudo, os dados referentes às patologias degenerativas podem estar subestimados dado que se trata de doenças que em outros países foram descritas como mais comuns nas áreas rurais, provavelmente pela associação ao trabalho agrícola ou outras actividades laborais manuais pesadas¹⁵.

A estimativa feita para a população portuguesa com base no recenseamento 2001 é apenas uma aproximação muito imprecisa uma vez que apenas abrange a população urbana e a distribuição pelos três grupos etários deixa espaço para muito confundimento residual. No entanto, estes valores podem confirmar o elevado número de pessoas adultas que sofrem de alguma patologia reumática, justificando plenamente a recente elaboração do Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas, e reforçam a necessidade de estudos com amostras ainda mais alargadas, descrevendo zonas urbanas e rurais, e validando a informação através de exames auxiliares de diagnóstico ou confirmação clínica¹⁶.

A prevalência elevada de patologia reumática que foi encontrada reforça a importância, particularmente na população mais idosa, destas doenças na sociedade Portuguesa.

Conclusões

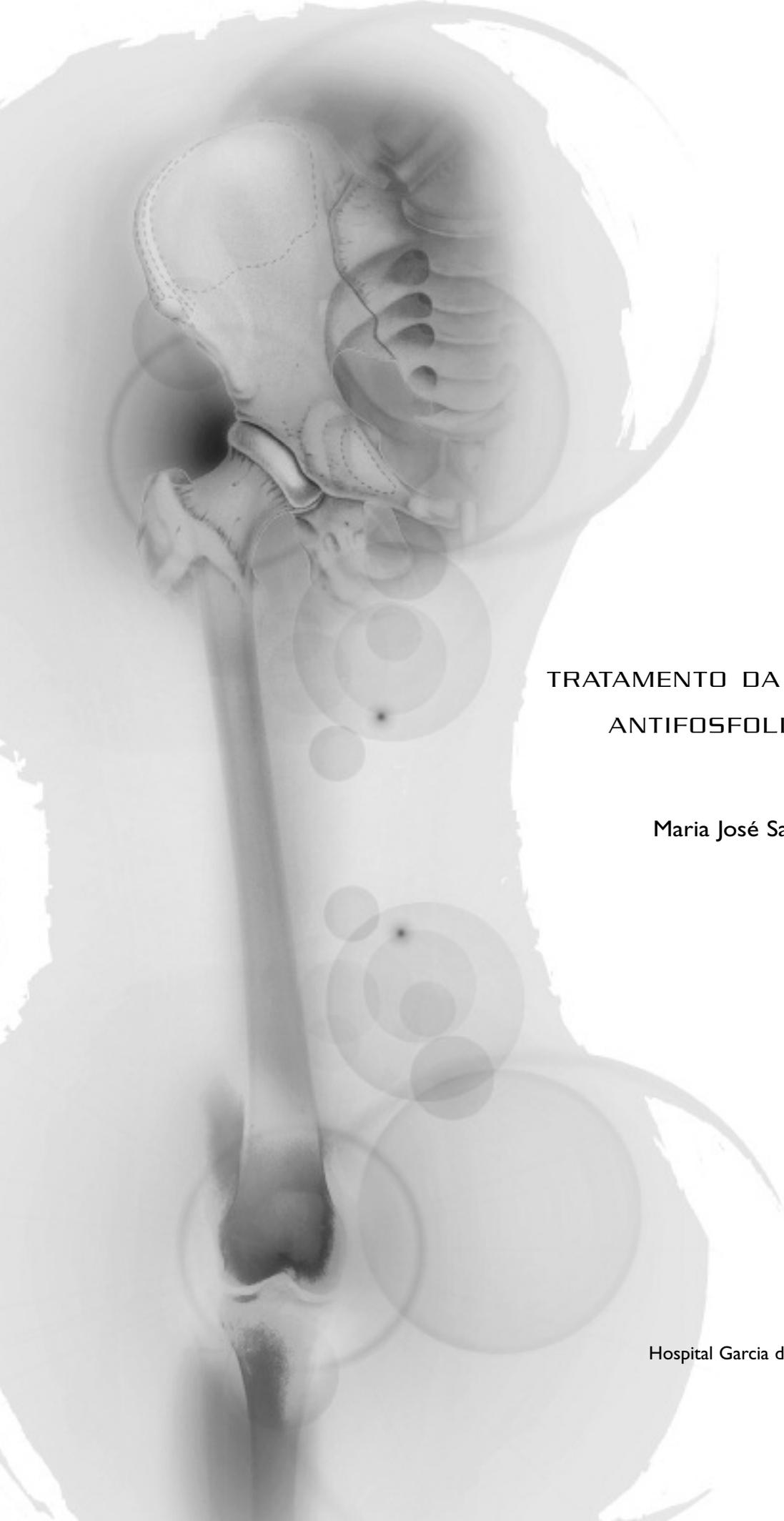
A prevalência elevada de patologia reumática que foi encontrada reforça a importância, particularmente na população mais idosa, destas doenças na sociedade Portuguesa.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, projectos Praxis 2/2.1/SAU/1332/95, POCTI/ESP/35767/99, POCTI/ESP/42361/2001, e realizado no âmbito das actividades do Observatório Nacional das Doenças Reumáticas (ON-DOR).

Referências Bibliográficas

1. Wolf A, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the WHO* 2003;81(9):646-656.
2. Darmawan J, Muirden KD. WHO-ILAR COPCORD perspectives past, present, and future. *J Rheumatol* 2003;30(11):2312-4.
3. Araújo D, Pereira J, Barros H. Osteoporose em mulheres portuguesas. *Acta Reum Port* 1997;82:7-13.
4. Aroso-Dias, Ferreira A, Quintal A, Afonso C, Vaz C, Lopes-Vaz A. Epidemiologia e custos das fracturas osteoporóticas em Portugal. *Rev Port Reumatol* 1990; 1:26-35.
5. Branco J, Tavares V, Briososa A, Costa R, Feliciano R, Rola A. Prevalence of osteoporosis in Portugal. *Osteoporosis Int* 1998;8(Suppl 3):P 010.
6. Figueirinhas J, Silva M, Vaz Patto J. Epidemiologia da condrocalcinose em Portugal. *Jornal IPR* 2000;1(Supl 1):22.
7. Figueirinhas J, Vaz Patto J. Epidemiology of Portuguese patients with Paget's disease. *Jornal IPR* 2000;1(Supl 1):21.
8. Figuerinhas J. Alguns dados definitivos obtidos através do recente inquérito epidemiológico de reumatismos. *Acta Reumática Portuguesa* 1976;5(3-4):373-380.
9. Ramos E, Lopes C, Barros H. Investigating the effect of nonparticipation using a population based case control study on myocardial infarction. *Ann Epidemiol* 2004;14(6):437-441.
10. Hartge P, Brinton L, Ronsenthal J, et al. Random digit dialing in selecting a population-based control group. *Am J Epidemiol* 1984;120:825-833.
11. Folstein M, Folstein S, McHush P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975;12:189-198.
12. Picavet H, Hazes J. Prevalence of self-reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis* 2003;62:644-650.
13. Star V, Scott J, Sherwin R, Lane N, Nevitt M, Hochberg M. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in elderly women. *J Rheumatol* 1996;23:1862-1865.
14. O'Neill T, Silman A. Historical background and epidemiology (Psoriatic Arthritis). *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1994;8(2):245-261.
15. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30(7):1589-1601.
16. Direcção-Geral da Saúde. Programa nacional contra as doenças reumáticas. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2004.



**TRATAMENTO DA SÍNDROME
ANTIFOSFOLIPÍDICA**

Maria José Santos

Hospital Garcia de Orta

RESUMO

Duas décadas depois da descrição por Hughes da síndrome caracterizada por abortos recorrente, trombose e trombocitopenia, na presença de anticorpos anticardiolipina, muitas questões respeitantes ao seu tratamento permanecem controversas. A heterogeneidade clínica desta síndrome, o uso incorrecto da terminologia e a diminuta quantidade de estudos bem desenhados contribuíram certamente para a escassez de evidências científicas sólidas. As opções terapêuticas, baseadas principalmente na opinião de peritos, são revistas neste artigo.

Palavras-Chave: Anticorpos Antifosfolípidos; Tratamento.

ABSTRACT

Two decades after the description by Hughes of a syndrome characterized by recurrent abortions, thrombosis and thrombocytopenia in the presence of anticardiolipin antibodies, several questions concerning its treatment are still unanswered. The clinical heterogeneity of this syndrome, the inaccurate use of terminology and the need of well-designed studies contributed to the lack of scientifically based robust evidences. Therapeutic options, based mainly on expert opinions, are here reviewed.

Key-Words: Antiphospholipid Antibodies; Treatment.

TRATAMENTO DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICA

Maria José Santos*

Introdução

A presença de anticorpos antifosfolípidos (AFL) não é uma situação rara, bem pelo contrário, trata-se provavelmente de uma das patologias auto-imunes mais comuns. A prevalência de AFL na população em geral estima-se em 2-10%¹⁻³, sendo que na maioria dos casos se trata de portadores assintomáticos. Nalgumas patologias a prevalência dos anticorpos antifosfolípidos está bem documentada, como é o caso do Lúpus Eritematoso Sistémico em que 40-50% dos doentes têm AFL³, das mulheres com abortos de repetição em que os AFL estão presentes em 8-35% dos casos^{4,5}, ou dos AVCs em idades jovens (cerca de metade têm AFL)^{6,7}.

Apesar da divulgação que esta entidade teve na última década, o papel dos AFL continua a estar subestimado. Mesmo nas situações clínicas de maior risco o seu rastreio não é feito sistematicamente, o que inviabiliza que em muitos casos sejam tomadas as medidas preventivas e/ou terapêuticas mais adequadas⁸. Certamente que o facto de estarmos a lidar com um grupo heterogéneo de anticorpos com manifestações clínicas muito variadas, tem dificultado a comunicação entre as diversas especialidades que lidam com estes doentes e a adopção de práticas clínicas consensuais.

É objectivo desta publicação rever aspectos práticos da terminologia actualmente em vigor, da utilização dos testes laboratoriais e, sobretudo, divulgar consensos relativos à terapêutica de algumas das situações associadas aos AFL.

Os anticorpos antifosfolípidos na prática clínica

Os AFL são um grupo heterogéneo de autoanticorpos que podem surgir de forma transitória, geralmente no contexto de doenças infecciosas, ou estar presentes de forma persistente. Somente nesta circunstância são patogénicos.

Originalmente supunha-se que os fosfolípidos

aniónicos, tais como a cardiolipina, eram o autoantigénio mais importante contra o qual eram dirigidos os AFL. Mais recentemente confirmou-se que o principal autoantigénio é a β_2 -glicoproteína I, uma proteína que se liga à cardiolipina (co-factor) e a outros fosfolípidos aniónicos.

Quando na prática clínica nos referimos a AFL, usamos este termo de forma imprecisa, para designar várias situações com relevância clínica:

1. os **anticorpos anticardiolipina** das classes IgG e IgM (aCL) em títulos médios a altos, detectados geralmente por ELISA
2. o teste funcional da coagulação conhecido pelo nome de «**anticoagulante lúpico**» (LAC) que se manifesta pelo prolongamento das provas de coagulação dependentes dos fosfolípidos, i.e. prolongamento do APTT, que não corrige com a adição de plasma normal e que corrige com a adição de excesso de fosfolípidos
3. os anticorpos **anti β_2 -glicoproteína I**.

Podem estar presentes outros anticorpos, nomeadamente anticardiolipina da classe IgA, anticorpos contra outros fosfolípidos que não a cardiolipina ou contra outros co-factores, mas a sua correlação com manifestações clínicas não está bem estabelecida, pelo que não devem ser usados por rotina (Quadro I). O VDRL falsamente positivo tem hoje apenas um valor histórico.

Para podermos valorizar a positividade dos AFL é necessário saber que tipo ou tipos de anticorpo(s) estão positivos, em que título e se se trata de um fenómeno transitório ou persistente, pelo que deve sempre ser feito um segundo teste confirmativo, com um intervalo mínimo de seis semanas.

Manifestações clínicas associadas aos AFL

A presença destes autoanticorpos confere um risco aumentado de fenómenos trombóticos e contribui para o insucesso da gravidez, mas muitas outras situações clínicas têm sido descritas em associação com os AFL (Quadro II).

A terminologia da «doença» associada aos AFL é fonte frequente de confusão. O espectro de gravi-

*Assistente Graduada de Reumatologia

*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta – Almada

Quadro I. Manifestações Clínicas Afectando Vários Órgãos e Sistemas Foram Descritas em Relação com a Presença de Anticorpos Antifosfolípidos

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AOS AFL	
Tromboses venosas	Valvulopatias cardíacas
Tromboses arteriais	HTA
	HTP
	Aterosclerose precoce
Abortos de repetição	
Morte fetal	Coreia
Infertilidade	Convulsões
Atraso do crescimento intra-uterino	Esclerose múltipla-like
Síndrome HELLP	Enxaqueca
Oligâmnios	AIT
	Demência
Anemia hemolítica	Mielite transversa
Trombocitopenia	Pseudotumor cerebral
Coagulação intravascular disseminada	Amaurose fugaz
Púrpura trombocitopénica trombótica	
	Osteonecrose
Livedo <i>reticularis</i>	
Úlceras cutâneas	Insuficiência renal

dade vai desde os portadores assintomáticos, passando pelos que têm manifestações clínicas, quer preenchem ou não critérios de **síndrome antifosfolipídica** (SAFL) (Quadro III), até à **síndrome catastrófica** (Quadro IV), com tromboses simultâneas em três ou mais órgãos, frequentemente fatal.

A SAFL é definida de acordo com os critérios do consenso de Sapporo de 1998, considerando-se que um doente tem SAFL se apresentar uma manifestação clínica (trombose ou patologia da gravidez de acordo com o definido pelo consenso) e um critério laboratorial (presença de aCL IgG ou IgM em título moderado a alto ou LAC positivo em duas determinações separadas por um intervalo mínimo de seis semanas). Estes critérios permitem classificar os doentes num grupo mais homogéneo, mas deixam de fora muitas situações clínicas relacio-

nadas com os AFL, a sua especificidade é elevada (0,98), mas a sensibilidade é relativamente baixa (0,71).

A SAFL pode ocorrer isoladamente como SAFL **primária**, ou no contexto de outra doença (autoimune na maioria dos casos) como SAFL **secundária**.

Terapêutica dos fenómenos trombóticos

Os AFL são uma das principais causas de trombofilia adquirida. São responsáveis por 20% das tromboses de repetição nos indivíduos jovens. A incidência anual de fenómenos trombóticos nos portadores assintomáticos de AFL estima-se em 4-5%. As tromboses surgem de forma esporádica, imprevisível, e podem afectar artérias, veias ou capilares.

Ao avaliarmos o doente com AFL positivos é essencial a estratificação do risco trombótico para podermos optar pela terapêutica mais adequada. Os doentes com títulos baixos e sem manifestações trombóticas prévias são os que têm menor risco. A existência de uma trombose prévia é dos factores preditivos mais importantes, particularmente se ocorreu sem um desencadeante identificável. A presença de LAC e de aCL da classe IgG em título elevado associam-se a maior predisposição para tromboses. Igualmente importante é saber se estão presentes outros factores de risco protrombóticos, modificáveis (obesidade, imobilização, gravidez, tabagismo, anticonceptivos orais, atipia) ou não modificáveis (défice de ATIII, PC, PS, factor V de Leiden, hiper-

Quadro II. Na Coluna da Esquerda estão Assinalados os AFL com Significado Clínico Bem Estabelecido; à Direita Outros AFL cuja Correlação com Manifestações Clínicas é Controversa ou Inexistente

ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS	
Anticorpos anti cardiolipina (aCL)	aCL em título baixo
IgG em título moderado/alto	aCL classe IgA
IgM em título moderado/alto	VDRL falso positivo
Anticoagulante lúpico	Ac contra outros fosfolípidos: fosfatidilserina, ácido fosfatídico fosfatidiletanolamina, fosfatidil-colina, fosfatidilinositol...
Anticorpos anti β_2-glicoproteína I	Ac contra outros cofactores: anexina V, protrombina, trombomodulina....

Quadro III. O Diagnóstico de SAFL é Feito na Presença de 1 Critério Clínico + 1 Critério Laboratorial

CRITÉRIOS PRELIMINARES DE CLASSIFICAÇÃO DA SAFL CONSENSO DE SAPPORO 1998

Critérios clínicos

1. Trombose vascular

- a. Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos confirmado por imagem Doppler ou histopatologia.

2. Patologia da gravidez

- Uma ou mais mortes fetais de feto morfologicamente normal com ≥ 10 semanas de gestação
- Um ou mais partos prematuros de recém-nascido morfologicamente normal antes das 34 semanas devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária
- Três ou mais abortos espontâneos < 10 semanas sem causa aparente

Critérios laboratoriais

1. Anticorpos anticardiolipina

- Anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM em título moderado ou alto em 2 ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos 6 semanas

2. Anticoagulante lúpico

- Anticoagulante lúpico determinado de acordo com os *guidelines* da *International Society on Thrombosis and Hemostasis* positivo em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos 6 semanas

Quadro IV. Critérios de Classificação da Síndrome Antifosfolipídica Catastrófica¹⁴

CRITÉRIOS PRELIMINARES DE CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME CATASTRÓFICA CONSENSO DE TAORMINA 2002

1. Evidência de envolvimento de ≥ 3 órgãos, sistemas ou tecidos
2. Aparecimento das manifestações em simultâneo ou num intervalo < 1 semana
3. Confirmação histopatológica de oclusão de pequenos vasos em pelo menos 1 órgão/tecido
4. Presença de antifosfolípidos (LAC e/ou aCL e/ou anti β_2 -GPI) em duas ocasiões com um intervalo de pelo menos 6 semanas
 Diagnóstico definitivo: presença dos 4 critérios
 Diagnóstico provável:
 - os 4 critérios presentes, mas envolvimento de apenas 2 órgãos, sistemas ou tecidos
 - os 4 critérios presentes, mas apenas 1 determinação de AFL+; critérios 1,2 e 4
 - critérios 1,3 e 4 e o aparecimento de uma 3ª manifestação clínica num período > 1 semana, mas < 1 mês

homocisteinémia, entre outros).

Ao escolhermos o tratamento temos que considerar várias hipóteses:

1. Profilaxia primária de trombooses. No indivíduo em que são detectados AFL (por ex. durante a gravidez ou no rastreio do doente com lúpus), mas sem história prévia de trombooses é importante eliminar outros factores protrombóticos, como o tabaco ou os anticoncepcionais orais. A imobilização e as cirurgias são períodos de elevado risco em que se deve recorrer aos meios de contenção mecânica dos membros inferiores, mobilizar o doente o mais precocemente possível e eventualmente recorrer ao uso de heparina profilática.

Apesar de faltarem bons estudos prospectivos, a evidência recolhida dos estudos retrospectivos aconselha a utilização crónica de AAS em baixa dose nestes indivíduos⁹. A hidroxicroloquina pode ser útil na prevenção primária de trombooses nos doentes com LES e AFL, mas os dados de que dispomos são escassos¹⁰. Outras formas de prevenção primária encontram-se em estudo, nomeadamente a hipocoagulação. Não existem dados relativos à eficácia de outros antiagregantes (por ex. Clopidogrel ou Ticlopidina), associação de antiagregantes (por ex. Clopidogrel+ AAS) ou inibidores do factor Xa (por ex. Fondaparinux).

2. Prevenção secundária. Nas situações de trombose arterial ou venosa é consensual utilizar anticoagulação, inicialmente com heparina e depois com cumarínicos. Após o episódio agudo deve manter-se a anticoagu-

lação oral por longos períodos, sempre superiores a seis meses, idealmente mais prolongados, dado o elevado risco de recorrência. A decisão da intensidade da anticoagulação e da duração da mesma terá que ser tomada individualmente, ponderando o risco trombótico *vs* risco hemorrágico. No caso de trombozes recorrentes, sem um factor desencadeante identificável, nas trombozes graves, com risco de vida, e quando existem outras trombofilias associadas, a anticoagulação deve ser mantida para sempre. Não existe consenso quanto ao valor do INR ideal nestes doentes. O risco é diferente se se trata de trombozes venosas ou arteriais, se é um único episódio ou se são trombozes recorrentes, se são «espontâneas» ou se ocorreram na presença de um outro factor protrombótico identificável. Os estudos retrospectivos sugeriam anticoagular os doentes com AFL para valores de INR>3, mas recentemente um estudo prospectivo mostrou que valores de INR entre 2-3 eram igualmente eficazes¹¹. No entanto, o consenso de Taormina recomenda valores de INR>3 para trombozes venosas recorrentes¹². Não existe consenso quanto ao valor de INR para o tratamento de trombozes arteriais nem quanto ao papel da associação com AAS. Do mesmo modo não existem dados suficientes que permitam estabelecer um consenso quanto ao melhor tratamento no caso de AVC¹³.

3. Síndrome catastrófica. Trata-se de uma situação rara (<1% dos doentes com AFL), mas fatal em cerca de metade dos casos, apesar do tratamento. É necessário ter em conta que frequentemente existem factores precipitantes da síndrome catastrófica (infecção, cirurgias, necrose de tecidos, anticonceptivos orais, paragem da anticoagulação, neoplasia) que é necessário rapidamente tratar ou eliminar. A terapêutica da SAFL catastrófica passa pela anticoagulação com heparina e.v. seguida de anticoagulação oral, utilização de pulsos de metilprednisolona (3-5) e nas situações críticas associar plasmaferese e/ou gama-globulina. Quando a resposta a estas medidas é insuficiente utilizam-se outras terapêuticas: imunossupres-

são com ciclofosfamida no caso de *flare* lúpico, prostaciclina, fibrinolíticos ou terapêuticas experimentais com anti-citocinas¹⁴.

Tratamento da gravidez

A mulher com AFL que pretenda engravidar deve ter uma avaliação pré-concepcional do risco materno e fetal. A gravidez e o puerpério são por si só situações protrombóticas. Se por um lado existe um risco materno aumentado (trombose, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, HELLP), os AFL também podem trazer complicações para o feto (aborto, morte fetal, atraso de crescimento intra-uterino, prematuridade). O seguimento destas gravidezes deve ser feito em centros com experiência e o parto em hospital com cuidados intensivos neonatais dado o elevado risco de prematuridade.

De acordo com a terminologia actual da patologia da gravidez as perdas que ocorrem até ao final da 4ª semana de gestação são denominadas pré-embrionárias (a grande maioria), embrionárias se ocorrem entre a 5ª e o final da 9ª semana ou fetais, entre a 10ª semana e o parto.

A terapêutica tem que considerar as várias situações possíveis¹⁵:

4. Ausência de patologia trombótica prévia

a. Sem patologia da gravidez – É controverso se as mulheres com AFL positivos, mas sem antecedentes trombóticos ou patologia prévia da gravidez devem ser medicadas. Alguns especialistas optam por utilizar AAS, ainda que não haja dados que sustentem esta posição.

b. Antecedentes de aborto(s) sem preencher os cri-

Quadro V. Esquemas Posológicos Habitualmente Usados nos Doentes com AFL Durante a Gravidez. São Apresentadas as Doses da Enoxaparina, mas Pode Usar-se Outra Heparina de Baixo Peso Molecular (Entre Nós Praticamente Não Se Utiliza Heparina Não Fraccionada).

ESQUEMAS POSOLÓGICOS NA GRAVIDEZ

AAS 75-100 mg/dia	HBPM (enoxaparina) Dose profilática 1mg/Kg/dia sc
Iniciar precocemente (antes da concepção ou assim que gravidez confirmada)	Dose terapêutica 1 mg/Kg sc 2x/dia ou actividade anti-Xa*
Parar 5-6 semanas antes do parto programado	Iniciar assim que gravidez confirmada Não administrar no dia do parto
Retomar, se indicado, 6-12 semanas após o parto	Retomar 12 horas pós-parto Manter 6-12 semanas pós-parto

*Anti-Xa terapêutico 0,5-1U/ml 3-4h após injeção

térios de Sapporo – A aspirina em dose baixa mostrou ser eficaz na prevenção de abortos (<10 semana), pelo que é a opção na maioria dos centros. Nas mulheres que tiveram uma ou duas perdas (pre)embrionárias sob tratamento com AAS, apesar da escassez de dados, é recomendável propor a associação com heparina SC em dose profilática.

c. Patologia da gravidez prévia que preenche os critérios de Sapporo – Nas situações em que ocorreram ≥ 3 abortos, perda fetal, pré-eclâmpsia/ eclâmpsia, ACIU ou enfartes placentares deve-se usar AAS em associação com heparina sc em dose profilática.

5. Antecedentes de trombose arterial ou venosa

A grávida que já teve trombozes, independentemente de ter ou não patologia prévia da gravidez, deve fazer heparina sc em dose terapêutica e AAS. O tratamento com heparina deve ser iniciado precocemente e mantido durante o puerpério. As mulheres que se encontravam a fazer anticoagulação oral, devem suspendê-la assim que tenham um teste de gravidez positivo e passar a heparina (Quadro V). Em situações de elevado risco trombótico materno (flebotrombozes sob heparina, AVC, ou tromboembolismo grave) é lícito usar warfarina durante a gravidez, mas só entre a 14^a e 34^a semanas, dado a teratogenicidade deste fármaco.

Os corticóides, como aumentam o risco de prematuridade, devem ser evitados durante a gravidez, excepto nos casos de citopenias importantes ou de outra doença auto-imune associada que assim o justifique.

6. Parto e puerpério. O AAS deve ser suspenso cinco a seis semanas antes do parto. A heparina deve ser suspensa no dia do parto. Durante o puerpério, período de maior risco trombótico, todas as mulheres com AFL devem fazer heparina profilática (6-12 semanas). Nos casos em que é indicado, a anticoagulação oral pode ser retomada 6-8 horas após o parto.

Apesar dos progressos evidentes dos últimos anos, muitas questões respeitantes ao tratamento da síndrome antifosfolipídica permanecem em aberto. Os estudos prospectivos e bem desenhados escasseiam nesta área. Na ausência de evidências suficientemente robustas, a abordagem de muitas das situações clínicas associadas aos AFL tem sido feita de forma empírica, baseada na opinião de peritos. Os estudos prospectivos em curso, seguramente trarão mais certezas num futuro próximo.

Referências Bibliográficas

- Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost.* 1994 Aug;72(2):209-13
- Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med.* 1990 Jun;20(3):231-6
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med.* 1990; 112:682-698
- Barbui T, Cortelazzo S, Galli M, Parazzini F, Radici E, Rossi E, Finazzi. Antiphospholipid antibodies in early repeated abortions: a case-controlled study *Fertil Steril.* 1988 Oct;50(4): 589-92.
- Carbone J, Sarmiento E, Segovia P, Rodriguez-Mahou M, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Cruz E. [Antiphospholipid antibodies evolving into connective tissue disease: follow-up study of women with recurrent miscarriage] *Med Clin (Barc).* 2002 Nov 23;119(18):681-5.
- Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clin.* 1992 Feb;10(1):125-43
- Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke.* 2002 Oct;33(10):2396-400.
- Macieira C, Santos MJ, Canas da Silva J, Viana Queiroz M. Clinical manifestations of antiphospholipid antibodies in a portuguese population. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl1): 403
- Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7
- Petri M, Hellman D, Hochberg M, Meyerhoff J, Bele W, Goldman D. Arterial and thrombotic events in SLE: The Baltimore Lupus cohort study. *Arthritis rheum* 1994;37(suppl):297
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J. A comparison of two intensities of warfarine for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1133-1138.
- Meroni PL, Moia M, Derksen RHWM, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JMMC, Koike T, Piette J-C, Khamashta MA, Schoenfeld Y. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003;12:504-507
- Brey RL, Chapman J, Levine SR, Ruiz-irastorza G, Derksen RHWM, Khamashta M, Schoenfeld Y. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus* 2003;12:508-513
- Asherson RA, Cervera R, Groot PG, Ekran D, Boffa M-C, Piette J-C, Khamashta MA, Schoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534
- Tincani a, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Schoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:524-529

Correspondência para

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta
Av Torrado da Silva
2800 Almada
MJPS@netvisao.pt



**DOENÇA DE CHURG-STRAUSS
E NEUROPATIA DO VIII PAR
CRANEANO – CASO CLÍNICO**

**Alexandra Lopes
Sofia Mendes
Eduardo Sousa
Jorge Fortuna
Ricardo Conceição**

Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Coimbra

RESUMO

A doença de Churg-Strauss é uma vasculite rara caracterizada pelo aparecimento de asma, sinusite, infiltrados pulmonares transitórios, mononeuropatia ou polineuropatia; afecta também frequentemente o coração e mais raramente o tracto gastro-intestinal e rim. Associa-se a eosinofilia, ANCA-P e presença de granulomas necrotizantes extravasculares. Os autores apresentam o caso clínico de doente com história de asma e sinusite desde os 49 anos de idade e início dois anos mais tarde de sintomas de tipo constitucional e surdez bilateral de tipo neurossensorial relacionada com neuropatia bilateral do VIII par craneano.

Palavras-Chave: Churg-Strauss; Asma; Neuropatia.

ABSTRACT

Churg-Strauss` s disease is a rare vasculitis characterized by the appearance of asthma, sinusitis, transitory pulmonary infiltrates, mononeuropathy or polyneuropathy; it affects also frequently the heart and more rarely the gastrointestinal tract and kidney. It associates with eosinophilia, ANCA-P and the presence of extravascular necrotizing granulomas. The authors report the clinical case of a patient with history of asthma and sinusitis since 49 years old and beginning two years later with constitutional symptoms and bilateral neurossensorial deafness related with VIII cranial nerve` s neuropathy.

Key-words: Churg-Strauss; Asthma; Neuropathy.

DOENÇA DE CHURG-STRAUSS E NEUROPATIA DO VIII PAR CRANEANO – CASO CLÍNICO

Alexandra Lopes*, Sofia Mendes**, Eduardo Sousa***,
Jorge Fortuna****, Ricardo Conceição*****

Introdução

A doença de Churg-Strauss é uma vasculite de vasos de médio e pequeno calibre, caracterizada pela presença de asma, eosinofilia, angeíte e granulomas extravasculares necrotizantes¹. É uma doença rara, sem dados epidemiológicos formais relativamente à incidência e prevalência¹. Afecta os sexos masculino e feminino numa proporção de 3:1,1 e a idade de aparecimento varia entre os 7 e 74 anos (idade média: 40 anos)¹.

Em 1990 foram definidos 6 critérios de classificação desta doença pelo «American College of Rheumatology»². A presença de 4 destes critérios permite o diagnóstico da doença, com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%. Os critérios são: história de asma; eosinofilia > 10% do número total de leucócitos; desenvolvimento de mononeuropatia, múltiplas mononeuropatias, ou polineuropatia, secundárias a vasculite; história de sinusite aguda ou crónica, ou opacificação radiológica dos seios perinasais; opacidades pulmonares radiológicas, de tipo transitório ou migratório, relacionadas com vasculite sistémica; biópsia tecidual com presença de eosinófilos extravasculares.

Além de infiltrados de eosinófilos, as duas lesões diagnósticas essenciais da doença referida são a angeíte e a presença de granulomas necrotizantes extravasculares³. A vasculite pode ser granulomatosa ou não granulomatosa, e envolve artérias e veias, bem como vasos pulmonares e sistémicos.

Laham *et al* identificaram três fases da doença⁴:

um período prodrómico que consiste em manifestações de rinite alérgica, polipose nasal e asma; uma segunda fase caracterizada por eosinofilia sanguínea e tecidual; uma terceira fase definida por vasculite sistémica.

A propósito desta doença, os autores expõem um caso clínico.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 51 anos de idade, que recorre ao serviço de urgência em Outubro de 2002 com temperatura subfebril de predomínio vespertino, artralguas generalizadas sem artrite, mialgias, prurido, astenia, anorexia e emagrecimento de aproximadamente 10Kg, com 5 semanas de evolução. Associadamente apresentava rinorreia purulenta, episódios recorrentes de epistaxis, tosse produtiva com expectoração purulenta sem toracalgia e posteriormente iniciou hipoacúsia bilateral de tipo neurosensorial. Negava alterações do trânsito gastro-intestinal, nomeadamente vómitos ou dejectões diarreicas.

Tinha antecedentes de asma, sinusite e rinite desde há 2 anos e HTA desde há 4 anos. Encontrava-se medicado diariamente com cilazapril 5 mg, cloridrato de ambroxol 30mg 3id, fumarato de formoterol 9µg 1 inalação 12/12h, budesonido 200µg 1 inalação 12/12h e mais recentemente com moxifloxacina 400mg, N-acetilcisteína 600mg e complexo multivitamínico «Centrum».

Ao exame objectivo apresentava-se consciente, orientado, eupneico, mucosas coradas e hidratadas, temp.:37,2°, T.A.:132-87mmHg, sem adenopatias periféricas palpáveis, tiróide não palpável. A.C.: rítmica com frequência 76/minuto sem sopros. A.P.:diminuição generalizada do murmúrio vesicular. Abdómen mole e depressível sem hepatoesplenomegália, indolor à palpação. Membros inferiores sem edema. Exame otorrinolaringológico: orofaringe posterior com sangue, mucosa nasal friável

*Interna Complementar do 4º ano de Medicina Interna, Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Coimbra

**Interna Complementar do 3º ano de Gastroenterologia, Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra

***Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2 do Hospital da Universidade de Coimbra

****Assistente Graduado de Medicina Interna, Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Coimbra

*****Chefe de Serviço de Medicina Interna, Director do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Coimbra



Figura 1. Radiografia dos seios perinasais
Opacificação dos seios maxilares e frontal direito.

com coágulos facilmente destacáveis.

Os exames complementares de diagnóstico iniciais revelaram hemograma com eosinofilia marcada (leucócitos: $16.500/\mu\text{L}$, eosinófilos: $7.980/\mu\text{L}$ -48,3%), Hg: $12,6\text{g/dL}$, plaq: $388.000/\mu\text{L}$; VS: 83mm/h ; PCR: $8,47\text{mg/dL}$; exame bioquímico sem alterações; radiografia do tórax: reforço broncovascular sem opacidades parenquimatosas e radiografia dos seios perinasais com opacificação dos seios maxilares e frontal direito (ver Fig. 1).

O doente foi internado no Serviço de Medicina para esclarecimento do diagnóstico. Foram colocadas várias hipóteses de diagnóstico entre as quais vasculites: doença de Churg-Strauss (e com menor probabilidade granulomatose de Wegener); neoplasias: linfoma (células T), leucemia eosinofílica, neoplasia de órgão sólido; causas infecciosas: parasitose, tuberculose, S.I.D.A.; causas idiopáticas: síndrome de hipereosinofilia.

Durante o internamento foram realizados vários exames de diagnóstico que revelaram: esfregaço sanguíneo com eosinofilia; estudo de subpopulações linfocitárias sem alterações; urina II: prot: 75mg/dL , proteinúria de 24h: 180mg/dL ; Mantoux negativo; Widal e Wright nega-

tivas, serologias de HIV 1 e 2, HBV, HCV e tuberculose negativas; exame microbiológico de expectoração e de aspirado brônquico com pesquisa de BK negativos; hemoculturas negativas; exame parasitológico de fezes negativo; marcadores tumorais (CEA, CA19.9, a-FP, PSA, neuroenolase específica, CYFRA 21.1) negativos; proteinograma electroforético com hipergama policlonal; IgG: $22,3\text{g/L}$ (7,51-15,6), IgA, IgM, IgE e factores de complemento normais; ANA e ENA negativos, ANCA-P + com título de 254U/mL ; B.F.: árvore brônquica de morfologia normal; E.R.: alteração funcional de tipo obstructivo moderado (FEV1:56%, FEV1/FVC: 45%, FEF25%-75%:18%) não reversível ao broncodilatador inalado, transferência alvéolo-capilar para o CO normal, pressões musculares respiratórias diminuídas, gasometria sem critérios de insuficiência respiratória no repouso; T.A.C. seios perinasais: «preenchimento com densidade tecidual do seio maxilar esquerdo..., das células etmoidais de predomínio anterior e médio e do seio frontal parcialmente à direita. A nível do seio maxilar direito observa-se espessamento do seu revestimento mucoso. Os aspectos descritos são compatíveis com sinusite (ver Fig. 2):

- T.A.C. toracoabdominal: sem alterações;
- Ecocardiograma: sem alterações morfológicas

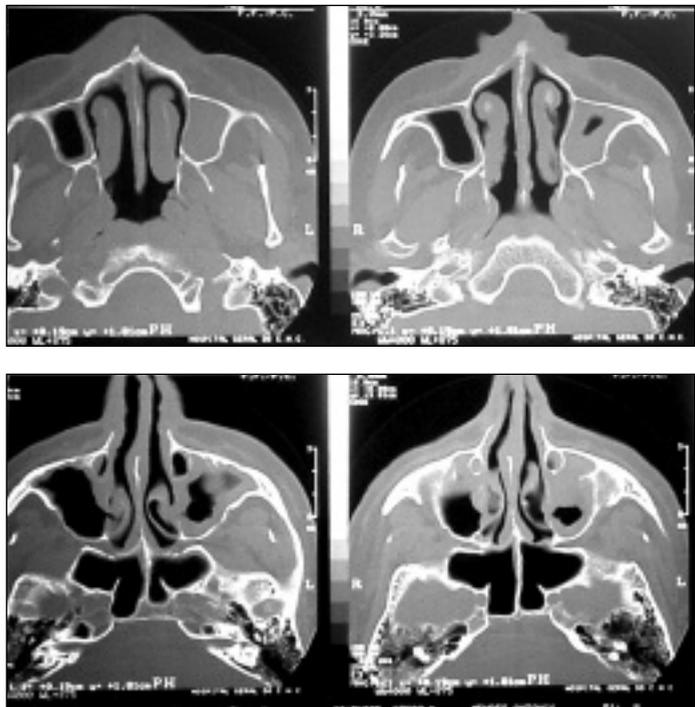


Figura 2: TAC dos seios perinasais. Compatível com sinusite.

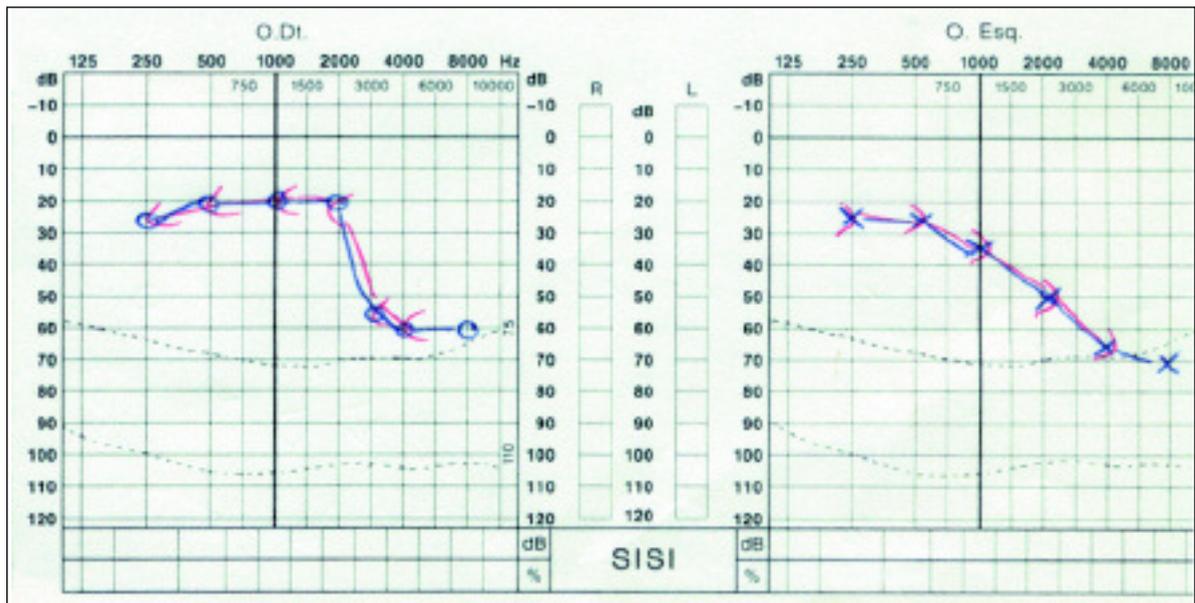


Figura 3: Audiograma. OD: surdez neurossensorial para frequências altas (>2.000Hz), OE: surdez neurossensorial de grau médio. Conclusão: surdez neurossensorial ligeira

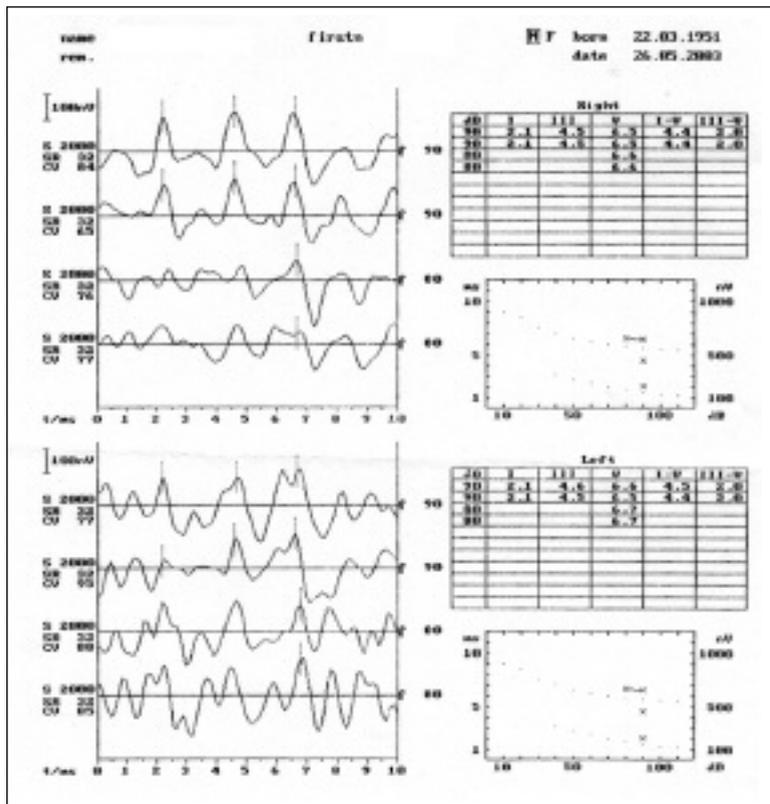


Figura 4. Potenciais evocados auditivos. Os traçados obtidos apresentam amplitude e morfologia normais. Há ligeiro aumento do tempo de condução central à custa de I-III, bilateral e simétrico

ou funcionais;

– Audiograma: O.D. com surdez neurossensorial para frequências altas (>2.000Hz), O.E. com surdez neurossensorial de grau médio; conclusão: surdez neurossensorial ligeira (ver Fig. 3);

– Potenciais evocados auditivos: Os traçados obtidos apresentam amplitude e morfologia normais. Há ligeiro aumento do tempo de condução central à custa de I-III, bilateral e simétrica (ver Fig. 4).

– TAC cranioencefálica: Cisternas ponto-cerebelosas e canais auditivos internos com dimensões normais e sensivelmente simétricas, não sendo aparentes sinais sugestivos de lesões dos feixes acústicos. Sem alteração de pneumatização das mastoide e ouvidos médios. Sem alterações dos ouvidos internos

– Biópsia pulmonar transbrônquica: presença de alguns eosinófilos nos septos interalveolares e pequenos granulomas de células epitelioides (ver Fig. 5, 6, 7).

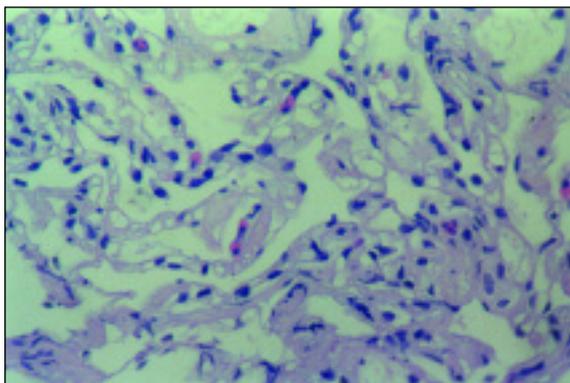


Figura 5. Biópsia pulmonar. Eosinófilos no interstício pulmonar.

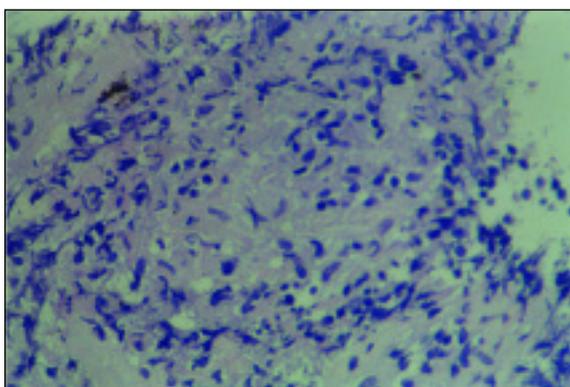
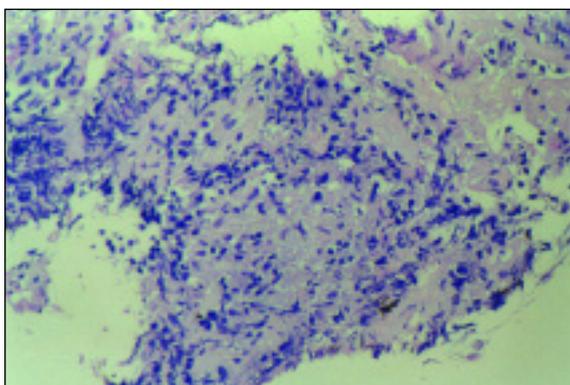


Figura 6 e 7. Biópsia pulmonar. Granuloma extravascular no interstício pulmonar

Discussão

Este doente, de 51 anos de idade, apresenta história de rinite, sinusite e asma com dois anos de evolução e posteriormente inicia queixas de tipo constitucional, nomeadamente temperatura subfebril, astenia, anorexia e emagrecimento significativo associadas a eosinofilia sérica marcada

(48,3%). Após a exclusão de infecção e neoplasia, como foi referido na descrição do caso clínico, foi concluído o diagnóstico de doença de Churg-Strauss pela presença de 5 critérios desta doença definidas pela A.C.R.: asma, eosinofilia > 10% do número total de leucócitos, neuropatia bilateral do VIII par craneano, sinusite com opacificação radiológica dos seios perinasais⁵ e biópsia pulmonar com eosinófilos em áreas extravasculares. A presença de ANCA-P + (título:254U/mL)^{6,7} e granulomas epitelioides pulmonares extravasculares é também compatível com o diagnóstico referido.

Com base num estudo prospectivo de 342 doentes⁸, Guillevin L. et al. definiram 5 factores com valor prognóstico relacionados com maior mortalidade na doença de Churg-Strauss e na periarterite nodosa: proteinúria > 1g/dia; insuficiência renal (creatinina sérica > 140mmol/L ou 1,58mg/dL); miocardiopatia; envolvimento do tracto gastro-intestinal; envolvimento do S.N.C. No caso clínico descrito estava presente um factor de risco: o envolvimento do SNC traduzido por neuropatia bilateral do VIII par craneano, o que de acordo com o estudo referido, o coloca num grupo com risco de mortalidade aos 5 anos de 25,9%.

Laham *et al*⁴ concluíram, após revisão de 50 casos clínicos de doença de Churg-Strauss, que as principais causas de morte foram: insuficiência cardíaca e E.A.M. (48%); insuficiência renal (18%); hemorragia cerebral (16%); perfuração ou hemorragia do tracto gastro-intestinal (8%); estado de mal asmático (8%); insuficiência respiratória (2%).

De acordo com estes estudos e pelo envolvimento cardíaco preferencial desta doença, nomeadamente das coronárias com vasculite⁹, foi pedido além de ecocardiograma, a realização de prova de esforço que se revelou normal.

A presença de neuropatia bilateral do VIII par craneano levou à opção terapêutica de associação de prednisolona oral na dose de 1mg/Kg peso corporal (60mg/dia) com fármaco imunossupressor: azatioprina 75mg/dia. O doente apresentou remissão das queixas de tipo constitucional e respiratório, mialgias e artralguas, bem como normalização de hemograma com desaparecimento de eosinofilia.

Correspondência para:

Alexandra Lopes
Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Coimbra,
Quinta dos Vales, 3040 Coimbra
Rua dos Loureiros, n°44, 2° Frente, Fala, 3040 Coimbra
Tlm: 965 690 237

BIBLIOGRAFIA

1. Lhote F, Guillevin L. Churg-Strauss Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: Mosby, 1998; Section 7: 24.1-24.4
2. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094-100
3. Lie JT. Histopathologic Specificity of systemic vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1995; 21:883-909
4. Lanham JG, Elken KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81
5. Primack SL, Muller NL. Radiologic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin. Chest Med.* 1998 Dec.; 19(4): 573-86
6. Zhao MH, Short AK, Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies and vasculitis. *Curr Opin Hematol.* 1995 Jan.; 2(1): 96-102
7. Niles JL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in the classification of vasculitis. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47: 303-13
8. Guillevin L, Lhote F, Casassus P et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28
9. Hellems S, Den SJ, Knockaert D. Coronary involvement in the Churg-Strauss syndrome. *Heart* 1997 Jun.; 77(6): 576-8



UMA CURIOSIDADE RADIOLÓGICA
QUE IMPORTA CONHECER...

Carla Macieira
Luís Gaião
Mário Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

UMA CURIOSIDADE RADIOLÓGICA QUE IMPORTA CONHECER...

Carla Macieira*, Luís Gaião**, Mário Viana de Queiroz***

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 47 anos, referindo queixas de artralgias generalizadas com mais de 10 anos de evolução, de carácter mecânico, com envolvimento preferencial das pequenas articulações das mãos e dos pés, das ancas e do esqueleto axial, sem outra sintomatologia acompanhante. Após observação em consulta de Reumatologia, foi efectuada avaliação analítica global que se revelou sem alterações. O estudo radiológico do esqueleto (figuras 1 a 3) revelou a existência de múltiplos focos de esclerose óssea de forma arredondada de dimensões variáveis, localizados ao nível da bacia, da extremidade proximal dos fémures, das falanges, dos metatarsos e metacarpos. Estes achados radiológicos permitiram o diagnóstico de Osteopoiquilose – displasia óssea rara, de carácter heredo-familiar, autossómica dominante, de elevada penetrância¹.

Esta entidade clínica rara, de carácter benigno, é essencialmente uma curiosidade radiológica, sendo na maioria dos casos diagnosticada de forma acidental, sem sintomatologia associada e sem necessidade de qualquer terapêutica. Importa todavia conhecê-la tendo em conta o diagnóstico diferencial com entidades clínicas importantes, nomeadamente o hiperparatiroidismo e a doença neoplásica metastizada² que motivam a realização de métodos de investigação muitas vezes invasivos e dispendiosos.

Referências bibliográficas:

1. Whyte MP. Sclerosing bone dysplasias. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press, 1993: 327-344
2. Borman P, Ozoran K, Aydog S, Coskun S. Osteopoiquilosis: report of a clinical case and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2002 Mar;69(2):230-3.

Correspondência para:

Av. Conde de Oeiras, nº7, 3ºEsq.
2720-125 Amadora
Telefone: 918 607 437
E-mail: carlapinh@hotmail.com

* Interna de Reumatologia

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa



Figura 1. Radiografia das mãos AP revelando múltiplos focos de esclerose óssea.



Figura 2. Radiografia dos pés em AP revelando múltiplos focos de esclerose óssea.



Figura 3. Radiografia da anca esquerda em carga revelando múltiplos focos de esclerose óssea



**A REUMATOLOGIA E A
TERAPÊUTICA BIOLÓGICA**

Herberto Jesus

Hospital Central do Funchal

A REUMATOLOGIA E A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA

Herberto Jesus*

Mulher de 34 anos de idade com psoríase desde há 4 anos. As lesões dermatológicas localizavam-se preferencialmente a nível das faneras (mãos): onicólise e «pitting» (Figura 1). Nove meses depois, surge o envolvimento articular: artrite das interfalângicas distais (IFDs), «dedo em salsicha», dedos das mãos em «colo de cisne». A radiologia convencional revelava: sacroileíte assimétrica (grau III/IV), erosões das IFD e «pencil in cup».

A introdução de terapêutica imunossupressora com metotrexato foi ineficaz.

Em Março de 2004 inicia terapêutica biológica com etanercept. Dois meses depois há uma «regressão» do quadro articular e cutâneo, sendo de registar a reconstituição das faneras e o realinhamento das IFDs (Figura 2).

A evidência clínica confirma a importância da revolução terapêutica na Reumatologia, a qual mais cedo ou mais tarde permitir-nos-á afirmar que a Reumatologia faz-se com as novas terapêuticas.



Figura 1.



Figura 2.

*Assistente Hospitalar de Reumatologia
 Consulta de Terapêuticas Biológicas
 Unidade de Reumatologia (Responsável: Alberto Quintal)
 Hospital Central do Funchal



HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
APÓS INFUSÃO DE ILOPROST
NUMA DOENTE COM TELANGIECTASIAS
DO ESÓFAGO E ESTÔMAGO
E SÍNDROME DE CREST

Ana Rita Cravo
Marta Marquês
Helena Canhão
Pedro Gonçalves
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta
Centro Saúde Fernão Ferro.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL APÓS INFUSÃO DE ILOPROST NUMA DOENTE COM TELANGIECTASIAS DO ESÓFAGO E ESTÔMAGO E SÍNDROME DE CREST

Ana Rita Cravo*, Marta Marquês**, Helena Canhão**, Pedro Gonçalves**, J. Canas da Silva**

Palavras-Chave: Síndrome CREST; Melenas; Anemia; Telangiectasias.

Ao Editor: As hemorragias gastrointestinais têm sido descritas como causa de anemia aguda em doentes com Síndrome de CREST¹, sendo as telangiectasias da mucosa a causa mais comum em algumas séries².

Descrevemos o caso de uma doente de 57 anos de idade, sexo feminino, com diagnóstico recente de Síndrome de CREST, admitida no Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, por apresentar fenómeno de Raynaud com necrose do segundo e terceiro dedos do pé esquerdo. A doente apresentava ainda insuficiência renal moderada crónica (*clearance* creatinina 20 ml/min), provavelmente secundária a hipertensão arterial, e encontrava-se a fazer antiagregação com AAS (ácido acetilsalicílico). Iniciou tratamento com iloprost endovenoso que cumpriu durante 5 dias com melhoria das lesões de isquémia do pé. Ao quinto dia de tratamento registou-se um episódio de melenas, associado a diminuição dos níveis de hemoglobina (11,9 gr/dl para 8,2 gr/dl). A endoscopia digestiva alta revelou telangiectasias da mucosa no terço inferior do esófago e antro gástrico. Foram excluídas outras causas de perdas hemáticas e as provas de coagulação estavam dentro da normalidade. Após iniciar protecção gástrica não ocorreu nova hemorragia gastrointestinal e verificou-se normalização dos níveis de hemoglobina após iniciar terapêutica com sulfato ferroso.

O iloprost é um análogo estável da prostaciclina, vasodilatador e antiagregante que promove a cicatrização de úlceras cutâneas e reduz a frequência e gravidade do fenómeno de Raynaud. Geralmente é administrado durante cinco dias consecutivos e posteriormente durante um dia por mês. Deve ser evitado durante a gravidez, na presença de doença coronária, doença cerebrovascular e alterações da coagulação. Os efeitos secundários descritos são as cefaleias, náuseas, dor torácica ou mandibular.

A administração de iloprost ainda não foi descrita como estando associada a hemorragia gastrointestinal num doente com síndrome de CREST, não anticoagulado. Neste caso particular não podemos assegurar que o iloprost ou a associação do iloprost com AAS tenham sido a causa ou potenciado a ocorrência da hemorragia gastrointestinal. No entanto, os autores consideram ser importante ponderar a administração de iloprost em associação ou não com outras terapêuticas antiagregantes, em doentes com S. CREST e telangiectasias da mucosa gastrointestinal. Neste caso particular da nossa doente, uma nova administração de iloprost, deve ter em consideração os riscos/benefícios da terapêutica.

Referências bibliográficas:

1. Seeping gastrointestinal haemorrhage from telangiectasia in CREST syndrome
2. Gastrointestinal haemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta, Almada;

**Interna do Internato Complementar de Medicina Geral e Familiar, Centro Saúde Fernão Ferro;

*** Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta, Almada;

**** Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta, Almada;

***** Director e Chefe de Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

Correspondência para:

Ana Rita Cravo
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada – Portugal
E-mail: medicos.reumatologia@hgo.min-saude.pt

■ **Reunião Monotemática de Outono e Abertura do Ano Académico da SPR**

Local e Data: Santarém, Hotel Corinthia, 8 a 10 de Outubro de 2004

Informações: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Telefone: 213 534 395 **Fax:** 217 782 465

E-mail: info@spreumatologia.pt

URL: <http://www.spreumatologia.pt>

■ **XIX Curso de Reumatologia para Médicos de Medicina Geral e Familiar**

Local e Data: Lisboa, Hotel Metropolitan, 4 e 5 de Novembro de 2004

Tel: 214 465 741

■ **1^{as} Jornadas do Serviço de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina do Porto**

Local e Data: Porto, 5 e 6 de Novembro de 2004

Tel: 219 269 550

■ **Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica**

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

■ **Curso de Reumatologia «Prof. Lopes Vaz» para Medicina Familiar**

Local e Data: Porto, Hotel Ipanema Park, 11 e 12 Novembro 2004

■ **XXV Curso de Reumatologia**

Local e Data: Coimbra, Auditórios dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 19 e 20 de Novembro de 2004.

Informações: reuma@huc.min-saude.pt

■ **XII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia**

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

Tel: 217 935 8 21

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

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

Local e Data: Seattle, Washington, EUA, 1 a 5 Outubro 2004

Informação Adicional: <http://www.asbmr.org/>

■ **Fourth International Congress on Spondyloarthropathies**

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

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

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

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

Local e Data: 16 a 21 de Outubro 2004, San Antonio, EUA

Tel: 404-633-3777 **Fax:** 404-633-1870 **E-mail:** acr@rheumatology.org

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

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

Deadline: 15 Julho 2004

Secretariado: Figur Congress and Organization Services Ltd. STI

Ayazmaderesi Cad. Karadut Sok. N°.: 7 80888 Dikilitas – Istambul

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

E-mail: Behcet2004@figur.net www.behcet2004.org

■ **4th International on Autoimmunity**

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

Kenes International, Tel Aviv, Israel

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

E-mail: autoim04@kenes.com www.kenes.com/autoim2004

■ **Eular Sonography Course**

Local e Data: Paris, 9 a 12 Dezembro 2004

E-mail: edracongressi@dsmedigroup.com

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

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

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

Tel: +32 (0) 4 254 12 25 **Fax:** +32 (0) 4 254 12 90 **E-mail:** yolande@piettecommunication.com

■ **EULAR Congress**

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

Information: MCI Congress - Switzerland

Tel: +41 22 3399590 **Fax:** +41 22 3399621 **E-mail:** eular@mci-group.com www.eular.org

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 biênio 2003-2004):

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

ou para a morada permanente:

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

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

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

de uma versão em disquete (Word for Windows).

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

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

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

As provas tipográficas serão, sempre que possível,

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

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

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

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

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

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

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

The articles can be written in portuguese or in english.

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

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

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

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

All manuscripts must be sent to:

Editor Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2003-2004):

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

or to the permanent address:

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

Title; authors's names and degrees; institutions

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

Page 2

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

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

- c) Keywords

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

Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

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

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____