



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7.00 €

Vol 29 • Nº4
Outubro/Dezembro 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)	Osvaldo 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, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

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

Registo

Isenta de inscrição no I.C.S. nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho.

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

Esta edição contém um SUPLEMENTO que não pode ser distribuído separadamente.



DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Domingos Araújo	Tesoureiro		Dr.ª Maria José Santos
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu	Vogal Região	Sul	Dr. Fernando Pimentel
Vice-Presidente	Dr.ª Helena Canhão		Centro	Dr.ª Anabela Barcelos
Sec. Geral	Dr.ª Manuela Costa		Norte	Dr.ª Iva Brito
Sec. Adjunto	Prof. Dr. João Eurico Fonseca		Ilhas	Dr. Luís Maurício

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Prof. Dr. Jaime Branco
Secretário	Dr. Jorge Silva
Vogal	Prof. Dr. Carlos Vaz

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr.ª Eugénia Simões
Relator	Dr.ª Carmo Afonso
Vogal	Dr.ª Paula Valente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Augusto Faustino

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	PSQUIATRIA	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

- Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Plano Nacional** 209
Contra as Doenças Reumáticas
Portuguese Rheumatology Society and the National Plan
Against the Rheumatic Diseases
Domingos Araújo
-

- Apenas um momento na continuidade de um projecto** 211
Only a period in a project development
Paulo Clemente Coelho
-

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Análise de três décadas de publicação da Acta Reumatológica Portuguesa** 213
Evaluation of 3 decades of publication on Acta Reumatológica Portuguesa
Paulo Clemente Coelho

O autor faz a avaliação do conteúdo da ARP no período que decorreu entre a sua fundação (1973) e o final do ano de 2001, abordando aspectos quantitativos e qualitativos da publicação.

- Artrites Reactivas: casuística de uma consulta de reumatologia** 220
Reactive arthritis: evaluation of an outpatient rheumatology department
C. Macieira, C. Miranda Rosa, M. Viana de Queiroz

Os autores avaliaram retrospectivamente os casos de artrite reactiva seguidas na consulta de reumatologia caracterizando aspectos de natureza epidemiológica e clínica, metodologia diagnóstica e terapêutica, assim como a evolução do quadro clínico.

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Gene do TNF α e Artrite Reumatóide: prognóstico e farmacogenética.** 233
Onde estamos e para onde vamos?
TNF α gene and rheumatoid arthritis: prognosis and pharmaco-genetic.
Where are we and where we are going?

João Cavaleiro, João Eurico Fonseca

Abordando o papel do gene do TNF α , os autores fazem uma revisão acerca da sua importância no aparecimento da artrite reumatóide e no prognóstico desta doença.

SUMÁRIO / CONTENTS

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Arterite de Takayasu: a propósito de quatro casos clínicos 243
Takayasu's Vasculitis: evaluation of four cases.

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

A Arterite de Takayasu é uma entidade pouco frequente, típica de mulheres jovens. Os autores descrevem quatro casos clínicos de doentes com Arterite de Takayasu, seguidos na consulta de reumatologia, fazendo uma revisão sobre a doença e abordando os aspectos mais importantes relativos a manifestações clínicas, parâmetros laboratoriais, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Não esquecer o radiograma de tórax! 253
Do not forget the chest x-ray!

Paulo Clemente Coelho

AGENDA INTERNACIONAL / INTERNATIONAL AGENDA 252

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 255

SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA E PLANO NACIONAL CONTRA AS DOENÇAS REUMÁTICAS

Domingos Araújo*

A actual Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) foi eleita, para o biénio 2005-2006, em Outubro passado, durante a reunião de Outono que teve lugar em Santarém. A reunião monotemática deste ano, organizada pelo IPR, teve como tema a artrite reumatóide. Esta patologia, como todos sabemos, em conjunto com as espondilartropatias seronegativas, constituem as doenças reumatismais inflamatórias mais prevalentes e são objecto fundamental do *curriculum* da especialidade de Reumatologia.

Aproveitando o tema central desta reunião, a Direcção da SPR decidiu apresentar os resultados obtidos com o registo de todos os doentes com artrite reumatóide em tratamento com as terapêuticas biológicas, nos serviços e unidades de Reumatologia em Portugal. Ficámos então a conhecer o número de doentes com artrite reumatóide que estão em tratamento com estas novas terapias e a sua distribuição pelos diversos centros de Reumatologia. Pudemos também constatar, ao olharmos para o mapa de Portugal com os vários centros de Reumatologia assinalados que, face à não existência de reumatologistas em muitas zonas do nosso país, haverá concertemente uma grande quantidade de doentes com artrite reumatóide e outros reumatismos inflamatórios crónicos que não são tratados por reumatologistas.

Perante este panorama da falta de cobertura reumatológica a todo o país devida, a não se ter, ainda, implementado a Rede Hospitalar de Referenciação definida para a Reumatologia, é com a maior satisfação que damos conta da entrada em funcionamento, também em Outubro passado, do Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas (PNCDR), que foi aprovado por despacho de Sua Excelência o Senhor Ministro da Saúde de 20.03.2004. Este plano integra-se no Plano Nacional de Saúde 2004-2010 e é um contributo do Ministério da Saúde para o movimento internacional «Década do Osso e da Articulação 2000-2010», criado por iniciativa da Organização das Nações Unidas com o apoio da Organização Mundial de Saúde.

Do Programa, podemos ler na sua introdução:

- Este Programa configura, de acordo com o Plano Nacional de Saúde, a tentativa nacional de inverter a tendência de crescimento das doenças reumáticas.
- Para concretizar aquelas estratégias a Direcção Ge-

ral da Saúde elegeu, no âmbito do presente Programa, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia como seu interlocutor científico permanente, sem prejuízo de fazer recurso às necessárias colaborações da SPOT, SPMFR, da APMCG, SPMT e de outras sociedades científicas, assim como de associações de doentes e de ordens profissionais.

O PNCDR visa pois atingir objectivos gerais e específicos para os quais foram desenvolvidas diversas estratégias. Das 21 estratégias elaboradas para se obterem os objectivos propostos destacamos que a primeira estratégia de intervenção (E1) – «**criação e desenvolvimento de serviços e/ou unidades hospitalares de reumatologia**» – diz respeito à implementação da Rede Hospitalar de Referenciação definida para a Reumatologia.

Assim, nas primeiras reuniões da Comissão de Acompanhamento do PNCDR, presididas pelo senhor Professor Doutor Viana Queirós e de que fazem parte a SPR, outras Sociedades Científicas, Ordens de profissionais e organismos do Ministério da Saúde, foi decidido apresentar planos de actuação para levar a cabo a implementação da Rede Hospitalar de Referenciação em Reumatologia.

Mas, para que se criem novos serviços e/ou unidades hospitalares de Reumatologia, é fundamental que se formem mais especialistas de reumatologia e se abra um maior número de vagas para o internato de especialidade; por outro lado, é necessário sensibilizar os Hospitais, apontados na Carta de Referenciação para receberem os novos serviços/unidades, para a necessidade de abertura de concursos e/ou contratações para reumatologistas. É importante que os Hospitais compreendam que só com estes profissionais se poderá controlar a morbilidade e a mortalidade causada pelas doenças reumáticas, melhorar a qualidade de vida do doente reumático e controlar os custos associados a estas doenças.

A SPR como parceiro privilegiado na Comissão do PNCDR envidará todos os esforços e sinergias para que os objectivos do Programa sejam atingidos. Exercerá influência junto dos reumatologistas para a necessidade de se ocuparem todas as vagas abertas para a criação de novos serviços/unidades pois, só assim, poderemos colmatar o défice de cobertura de assistência reumatológica no nosso País e demonstrar claramente a indispensabilidade da Reumatologia para a obtenção de ganhos de saúde no âmbito das doenças reumáticas.

* Presidente da SPR

APENAS UM MOMENTO NA CONTINUIDADE DE UM PROJECTO

Paulo Clemente Coelho*

Ao aceitar o desafio de desempenhar o cargo de Editor – Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) e a confiança que o Professor Jaime Branco colocou em mim para esse desempenho, fiquei face à necessidade de manter e desenvolver um projecto que se iniciou quando, provavelmente, ainda usando calções, eu frequentava o ciclo preparatório (actual 5º e 6º anos). Esse legado transportava a responsabilidade de honrar o trabalho de todos os que me antecederam, no seu esforço para tornar a ARP um instrumento cada vez mais útil para a formação e afirmação da Reumatologia portuguesa.

A importância da ARP, como património de todos os reumatologistas e internos da especialidade, extensivo a outros colegas que se interessam pelas doenças reumáticas, é um conceito que necessita de ser aprofundado, enraizado e permanentemente lembrado, para que seja real na prática de todos os que fazem a nossa especialidade em Portugal.

Conforme poderá ser constatado no artigo publicado neste número, avaliando as características da ARP durante cerca de 3 décadas de publicação, é necessário que se quebre o círculo vicioso do empenhamento na ARP impulsionado pela Unidade/Serviço de Reumatologia a que o Editor pertence.

Só quando a ARP for vista como um instrumento de formação e afirmação de todos os reumatologistas e internos de Reumatologia, que está acima de todos os atritos e questões pessoais, é que poderemos certamente orgulhar-nos de, apesar de poucos, conseguirmos levantar, e criar permanentemente, algo de verdadeira qualidade.

Na minha primeira carta enviada aos editores associados para este período de 2003-2004 destaquei como objectivos a implementar para a ARP, os seguintes:

- Manutenção da regularidade da publicação da ARP.
- Promoção da publicação de artigos originais e de novas rubricas.
- Lançamento e efectivação de um grande debate e reflexão pelas Unidades de Reumatologia e reumatologistas nacionais sobre o possível papel da ARP na consolidação e progresso da Reumatologia portuguesa.

*Reumatologista.

Instituto Português de Reumatologia, Lisboa, Portugal
Ex-Editor-Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa (2003-2004)

- Análise da possibilidade de Indexação da ARP.
- Lançamento de Prémios e incentivos à publicação na ARP por internos e especialistas.

Como constatarão, nem todos os objectivos propostos foram totalmente alcançados. Alguns deles estão em marcha e, possivelmente, serão concretizados nos próximos meses. No entanto, penso que foi alcançado o mais importante, a manutenção da ARP e da sua qualidade editorial.

Devido a questões relacionadas com a saúde pessoal e familiar, e com um vírus informático, que neutralizou as minhas mensagens de *internet* no início de 2004, alguns problemas ocorreram no contacto com os Editores-Associados e com os autores. Na medida do possível foi tentado um esforço complementar para minorar os erros e omissões decorrentes. No entanto, deixo as minhas desculpas a todos os que viram as suas mensagens não respondidas ou aos que tiveram que tornar a enviar os seus artigos.

Neste último número queria agradecer a todos os que privilegiaram a ARP com o envio dos seus trabalhos. Como Editor-Chefe endereço também os meus agradecimentos a todos os que constituíram o grupo de Editores-Associados, importantes na estimulação local da produção de trabalhos a serem submetidos à ARP e na revisão dos artigos publicados. Saliento também o trabalho altamente profissional e dedicado da empresa Medfarma, responsável pela concepção formal da revista, pela angariação de publicidade e pela impressão e distribuição da ARP.

Cabe agora dar as boas vindas ao novo Editor-Chefe da ARP, o Professor João Eurico Fonseca; certamente a sua liderança, com a colaboração de todos, trará novas ideias e um novo impulso a esta revista, dos quais já temos um toque de excelência no presente número da ARP.

Neste momento de despedida, reencontrarei o tempo e a vontade para actuar e contribuir pessoalmente para aquilo que é mais importante para progresso da nossa revista, na posição de reumatologista que tem prazer em adicionar a sua contribuição para o avanço de todos nós.

Fiquem bem e com este pensamento:

«Melhor é serem dois do que um, porque têm melhor paga do seu trabalho»

Eclesiastes 4:9 JFA

ANÁLISE DE TRÊS DÉCADAS
DE PUBLICAÇÃO DA ACTA
REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Paulo Clemente Coelho

Instituto Português de Reumatologia

RESUMO

Introdução: A Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) foi criada em 1973, como publicação oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Na sua vida, esta publicação têm sofrido metamorfoses formais e de conteúdo, reflexo da evolução técnica, ao mesmo tempo que tem lutado com dificuldades, variáveis ao longo do tempo. Este trabalho tem por objectivo contribuir com uma análise objectiva do passado para permitir um melhor futuro para a ARP.

Métodos: Avaliação do conteúdo da ARP no período que decorreu entre a sua fundação (1973) e o final do ano de 2001. Foram excluídos da análise os números da revista dedicados exclusivamente a eventos científicos, como Congressos. Não foram contabilizados os artigos publicados como editorial. A análise versou aspectos quantitativos (número de páginas, número de artigos, número de páginas publicitárias) e qualitativos (tipo de artigo, tipo de autor, tipo de centro envolvido na publicação).

Resultados: Neste período foram publicados 103 números, com regularidade mantida desde 1983, e um espaço temporal sem publicação de 1980 a 1982. A média de artigos publicados foi de 4,2 artigos por revista (artigos originais em 34,4%, artigos de revisão em 44,5% e artigos do tipo «caso clínico» em 21,1%), a média de páginas por revista foi de 53,5 (máximo de 100 e mínimo de 15, neste caso referente a metade de um número duplo). Desde 1995, altura da constituição do último Serviço / Unidade autónomo de Reumatologia em Portugal, a contribuição com publicação de artigos na ARP foi a seguinte, por ordem decrescente: autores internacionais (19,8%); outras especialidades (19,1%); Hospital da Universidade de Coimbra (16,3%); Instituto Português de Reumatologia (10,4%); Hospital de Santa Maria (10,4%); Hospital Egas Moniz (8,6%); Hospital Garcia de Orta (6,9%); Hospital Militar Principal (3,4%); Hospital de São João (1,7%); Hospital de Ponte de Lima (1,7%); Centro Hospitalar do Funchal (1,7%) e Hospital de Ponta Delgada (0,0%). Verificou-se também uma tendência significativa para a identificação entre a origem dos artigos publicados e a unidade de Reumatologia a que pertencia o responsável editorial da ARP em cada período editorial.

Conclusões: Durante o período de 1973 a 2001, a ARP não foi, de forma homogénea, no período avaliado, uma revista de referência para a actividade publicadora das diversas unidades de Reumatologia do nosso país. A sobrevivência e o desenvolvimento da ARP necessita de um maior empenhamento das diversas Unidades de Reumatologia, quer do ponto de vista quantitativo (número de trabalhos publicados), quer do ponto de vista qualitativo (aumentando a percentagem de trabalhos originais). A ARP, desde que devidamente valorizada, pode constituir um pólo de desenvolvimento da Reumatologia Nacional e de afirmação da própria especialidade no nosso país.

Palavras-Chave: Acta Reumatológica, Publicação, Artigos.

ABSTRACT

Introduction: The Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) was created in 1973, as a publication of the Portuguese Rheumatology Society. Throughout its life, this journal had several formal and inner metamorphoses as a reflex of the overall technical evolution. At the same time, with different levels of intensity, it struggled with several difficulties on its way till now. The objective of the present work is to contribute to a better future of ARP.

Methods: Evaluation of the ARP publication path since its beginning in 1973 and the end of 2001. The issues that were exclusively dedicated to scientific events, as a Congress, were excluded. The editorials were not evaluated. The analysis was oriented to quantitative aspects (number of pages, number of articles, number of advertising pages) and to qualitative aspects (nature of article and author).

Results: During this period, ARP published 103 issues, being regular since 1983, but with an intermission between 1980 and 1982. The median of articles published was of 4,2 articles per magazine (original articles: 34,4%, review articles: 44,5%, and clinical cases: 21,1%). The number of pages per issue was 53,5 (maximum of 100 and minimum of 15, in a double issue). Since 1995, when the most younger Rheumatology Service in Portugal started their activity, the contributions to published articles in the ARP were the following in a decreasing order: international authors (19,8%); other medical specialties (19,1%); Hospital da Universidade de Coimbra (16,3%); Instituto Português de Reumatologia (10,4%); Hospital de Santa Maria (10,4%); Hospital Egas Moniz (8,6%); Hospital Garcia de Orta (6,9%); Hospital Militar Principal (3,4%); Hospital de São João (1,7%); Hospital de Ponte de Lima (1,7%); Centro Hospitalar do Funchal (1,7%) and Hospital de Ponta Delgada (0,0%). The authorship of the articles was strongly associated with the service of rheumatology to which the Chief-Editor of ARP belongs.

Conclusions: In the period between 1973 and 2001, the ARP was not, in a regular manner, a journal of reference to the several Portuguese Services of Rheumatology. The survival and development of the ARP requires a greater care from our rheumatologists, which could be an impulse to the affirmation of our national Rheumatology.

Key-Words: Publication; Articles.

ANÁLISE DE TRÊS DÉCADAS DE PUBLICAÇÃO DA ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Paulo Clemente Coelho*

ANÁLISE DE 21 ANOS DE PUBLICAÇÃO DA ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA E SUGESTÕES DE ORIENTAÇÃO FUTURA

Introdução

A partilha de informação escrita, fruto da pesquisa científica, é um dos principais meios de reforço do conhecimento humano e um dos instrumentos indispensáveis para a evolução da prática médica^{1,2}. Classicamente, além das revistas médicas generalistas, abordando temas variados, foram surgindo revistas médicas dedicadas a diversas áreas da medicina, impulsionadas pelas Sociedades científicas de cada especialidade. A criação de revistas especializadas, de carácter essencialmente nacional, actua como um gerador de potencial progresso e consolidação da especialidade médica respectiva em cada país. A Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) foi criada em 1973, como publicação oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Na sua vida, esta publicação têm sofrido metamorfoses formais e de conteúdo, reflexo da evolução técnica, ao mesmo tempo que tem lutado com dificuldades, variáveis ao longo do tempo^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

Este trabalho, pela primeira vez desde a criação da ARP, avalia diversos parâmetros, qualitativos e quantitativos, relacionados com a publicação da revista, tendo por objectivo contribuir com uma análise objectiva do passado para permitir um melhor futuro para a ARP.

Material e Métodos

Avaliação do conteúdo da ARP no período que decorreu entre a sua fundação (1973) e o final do ano de 2001. Foram excluídos da análise os núme-

ros da revista dedicados exclusivamente a eventos científicos, como Congressos. Não foram contabilizados os textos publicados como editorial. A análise versou aspectos quantitativos (número de páginas, número de artigos, número de páginas publicitárias) e qualitativos (tipo de artigo, tipo de autor, tipo de centro envolvido na publicação).

Resultados

Neste período foram publicados 103 números, com regularidade mantida desde 1983, e um espaço temporal sem publicação de 1980 a 1982.

A média de artigos publicados foi de 4,2 artigos por revista (artigos originais em 34,4%, artigos de revisão em 44,5% e artigos do tipo «caso clínico» em 21,1%). A evolução ao longo do tempo da actividade publicadora, total e parcial, na ARP encontra-se expressa na Fig. 1.

A média de páginas por revista foi de 53,5 (máximo de 100 e mínimo de 15, neste caso referente a metade de um número duplo).

Desde 1995, altura da constituição do último Serviço/Unidade autónomo de Reumatologia em Portugal, ao ano de 2001, a contribuição com publicação de artigos na ARP foi a seguinte, por ordem decrescente: autores internacionais (19,8%); outras especialidades (19,1%); Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) (16,3%); Instituto Português de Reumatologia (IPR) (10,4%); Hospital de Santa Maria (HSM) (10,4%); Hospital Egas Moniz (HEM) (8,6%); Hospital Garcia de Orta (HGO) (6,9%); Hospital Militar Principal (HMP) (3,4%); Hospital de São João (HSJ) (1,7%); Hospital de Ponte de Lima (HPL) (1,7%); Centro Hospitalar do Funchal (CHF) (1,7%) e Hospital de Ponta Delgada (HPD) (0,0%) (Fig. 2).

A contribuição para a publicação na ARP dos diversos Serviços e Unidades de Reumatologia, agrupados pela responsabilidade editorial (o Serviço/Unidade a que pertencia o Editor principal), após 1979, foi a seguinte: 1979 – 1983 (respon-

*Reumatologista.

Instituto Português de Reumatologia, Lisboa, Portugal
Ex-Editor-Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa (2003-2004)

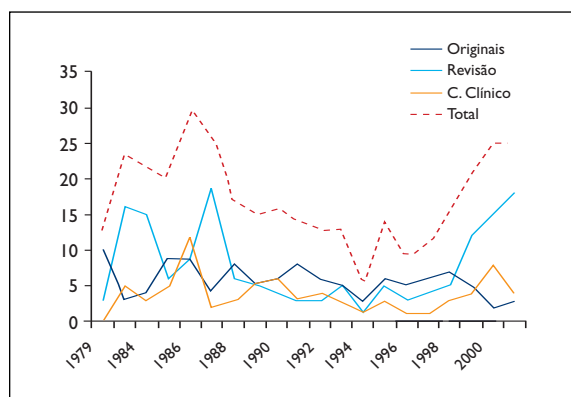


Figura 1. Número e tipo de artigos ao longo do período avaliado.

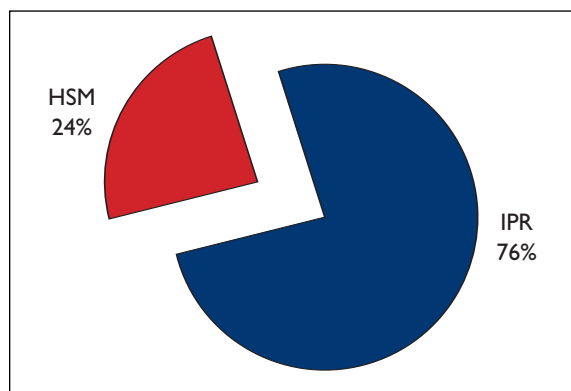


Figura 3. Percentagem de artigos publicados durante o período de responsabilidade editorial do IPR – 1979-1983

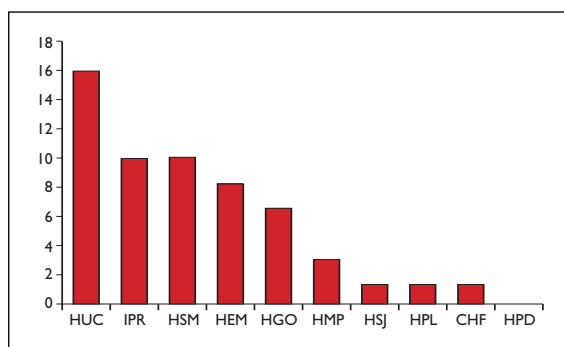


Figura 2. Contribuição (%) por centro reumatológico entre 1995 e 2000.

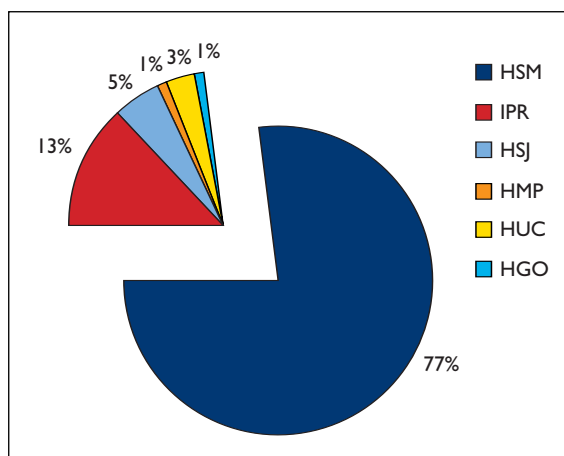


Figura 4. Percentagem de artigos publicados durante o período de responsabilidade editorial do HSM – 1984-1994

sável IPR): IPR – 76%, HSM -24%; 1984 – 1994 (responsável HSM): HSM – 77%; IPR – 13%; HSJ – 5%; HUC – 3%; HMP – 1%, HGO – 1%; 1995-1998 (responsável HGO): HGO – 30%, HEM – 26%, HUC – 17%, IPR – 9%, HSM - 9%, HMP – 9%; 1999-2001 (responsável HUC): HUC 34%, IPR – 25%, HSM - 23%, HEM – 4%, CHF – 4%, HSJ – 4%, HMP – 2%, HGO – 2%, HPL – 2% (Fig. 3, 4, 5, 6).

A divisão da responsabilidade dos artigos quanto ao primeiro autor, no que diz respeito ao seu título médico (especialista, interno da especialidade, outro), dividida por década temporal (incluindo o ano 2001 na década de 90) foi de: 1973-1979: especialista (90,1%), interno da especialidade (4,7%), outro (4,7%); 1983-1990: especialista (53,0%), interno da especialidade (47,0%), outro (0,0%); 1991-2001: especialista (44,8%), interno da especialidade (47,2%), outro (8,0%).

A ARP apresentou resumos em Português, Fran-

cês e Inglês dos seus artigos no período entre 1973 e 1987, entre 1987 e 1992 a maioria dos artigos não foram acompanhados de resumos em língua estrangeira, de 1993 até à data actual os artigos têm incluído resumos em Português e Inglês.

O número médio de anúncios por revista, considerando os períodos de edição por firma editora, foi de 26,2 (1973 a 1985 – ETCP), 22,1 (1986 a 1988 – Império), 14,0 (1989 a 1994 – Ciência e Vida), 9,5 (1994 a 1996 – Seleprinter), 8,5 (1997 a 2000 – Farmapress) e 15,3 (2001 – Medfarma).

Discussão

Sendo a ARP reconhecida, em termos conceptuais, como a revista de referência da Reumatologia Portuguesa, pareceu-nos importante que se fizesse uma avaliação da sua actividade de publicação nas

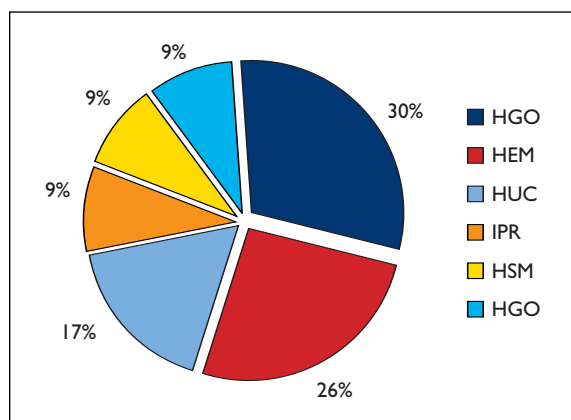


Figura 5. Percentagem de artigos publicados durante o período de responsabilidade editorial do HGO – 1995-1998.

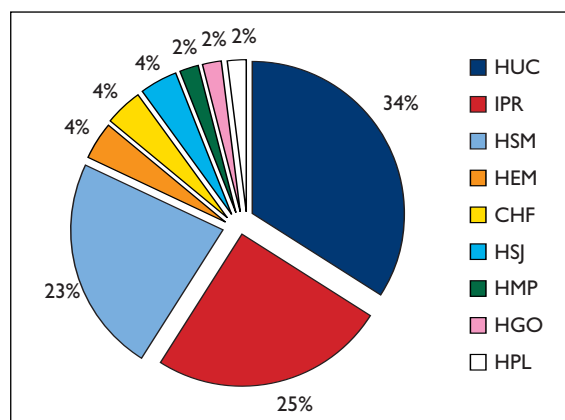


Figura 6. Percentagem de artigos publicados durante o período de responsabilidade editorial do HUC – 1999-2001.

suas três primeiras décadas de história.

Editar uma publicação na área da medicina é um desafio. A qualidade dos jornais / revistas médicas depende de vários factores, na dependência de três grupos de pessoas: autores, revisores e editores. A que se juntam os aspectos formais e conjunturais da concepção gráfica e da distribuição da publicação. Interferem também nesta actividade as políticas, mais ou menos facilitadoras, da investigação básica e clínica em cada país e em cada local onde o médico/investigador exerce^{14,15}.

Robert Pereira Martins, o primeiro editor da ARP, refere como objectivos de uma revista médica³:

- Informação e doutrina médica
- Formação profissional
- Contribuição científica
- Fonte bibliográfica, intercâmbio

Para melhorar a qualidade da publicação médica em geral, e reumatológica em particular, seria certamente útil uma maior atenção para este tema da formação médica, quer pré-graduada, quer pós-graduada¹⁶.

Uma avaliação internacional da qualidade estatística de artigos médicos revelou erros em cerca de 30% dos artigos. A maioria dos erros estavam relacionados com técnicas estatísticas simples. Os autores defendem a vantagem de investigadores/ autores e editores receberem formação estatística básica de forma a aumentar a qualidade dos jornais¹⁷.

O nível quantitativo e qualitativo (atendendo à percentagem de trabalhos de investigação original publicados) de publicação das Unidades/Serviços de Reumatologia em Portugal pode consi-

derar-se baixo, conforme se demonstra nos números apresentados no nosso estudo.

Esta realidade é também referenciada noutros países afins, como Espanha. Se bem que a comparação da publicação em Espanha seja feita com a publicação científica internacional, obviamente, um comparador esmagador para a nossa realidade em Portugal¹⁸.

No mesmo artigo, salienta-se a pouca produtividade de artigos de investigação e, em relação a estes, o uso de instrumentos estatísticos, na maior parte das vezes rudimentares^{18,19}.

Esta menor presença de artigos de investigação acentua-se no que diz respeito à área da epidemiologia. Apesar de não termos quantificado esse tipo de informação no que diz respeito à nossa avaliação da ARP, parece-nos que tal é uma realidade também no nosso país. No entanto, no futuro, com a elaboração do protocolo entre a SPR e o Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto, este panorama pode transformar-se positivamente, podendo a ARP beneficiar destes avanços, conforme o já ocorrido no último ano de publicação^{18,19}.

Parte da realidade da Reumatologia portuguesa revela-se na falta de cultura publicadora dos reumatologistas, onde a publicação é, em parte, impulsionada na necessidade, por vezes de última hora, dos internos de Reumatologia «comporem» um pouco o seu currículo de final da especialidade. Contrariamente ao que sucede nos países onde a Reumatologia atingiu uma dimensão qualitativa assinalável, onde a investigação e publicação segue rumos consistentes, de acordo com a orientação,

peçoal, ou colectiva, dos investigadores ou das Unidades/Serviços de Reumatologia.

O facto da reumatologia portuguesa ser de pequena dimensão coloca problemas à realização regular da ARP, com uma dimensão suficiente que permita a sua publicação.

No entanto, verifica-se que muitos trabalhos apresentados em reuniões nacionais, e mesmo em internacionais, não têm a sua sequência normal e lógica realizada, com a publicação total na forma escrita. Existe certamente um potencial a explorar nesse volume de informação que, se não for elaborado de forma escrita completa, ficará perdido como resumo, no meio de outras dezenas ou centenas de pequenos textos, evitando que esses traba-

lhos possam ser valorizados e usados em futuras investigações e publicações. Desde há muito esta deficiência é apontada à Reumatologia Portuguesa³.

No entanto, a dimensão quantitativa de um país e da sua Reumatologia não é um factor totalmente impeditivo da produção e publicação de bons trabalhos de investigação²⁰.

A análise dos dados referentes à contribuição de cada Unidade/Serviço de Reumatologia para a publicação na ARP, mostra grandes disparidades no volume de publicação, quer a nível absoluto, quer da variabilidade desse contributo ao longo do tempo. Essas disparidades, apenas em parte poderão ser explicadas pela dimensão (número de elementos) e tempo de existência de cada grupo.

Nos resultados apresentados, torna-se evidente uma dependência excessiva da publicação na ARP em relação ao Serviço/Unidade de Reumatologia a que o Editor pertence. Tal será um resultado da reduzida dimensão numérica e da frágil vontade publicadora da nossa Reumatologia; no entanto, a variação, por vezes abrupta, da contribuição para a publicação na ARP de cada grupo, leva a supor outros factores de influência objectivamente difíceis de explicar. Se bem que esta tendência tenha vindo a decrescer nos últimos anos, a «colagem» excessiva da ARP ao grupo do seu editor é um sinal de fraqueza e de risco para a estabilidade da publicação (Fig. 7).

O número de trabalhos originais de investigação, cerca de 1/3 do total de artigos, é inferior ao desejável. No entanto, nos anos mais recentes de publicação da ARP, parece haver um incremento da publicação deste tipo de artigos, os quais, conforme já referido, são

um reflexo da actividade investigadora da Reumatologia nacional¹⁹.

A necessidade de manter a publicação regular da ARP e esta escassez de material de investigação original, levou à publicação frequente de artigos de revisão, os quais representam perto de metade do total de artigos publicados no período avaliado. Tal número

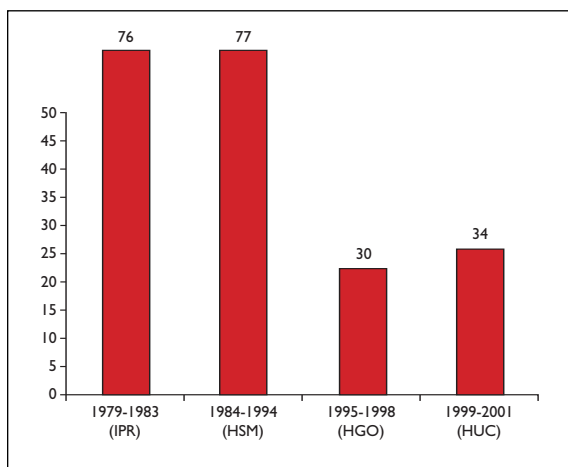


Figura 7. Percentagem de artigos publicados e grupo a que pertencia o Editor-Chefe da ARP.

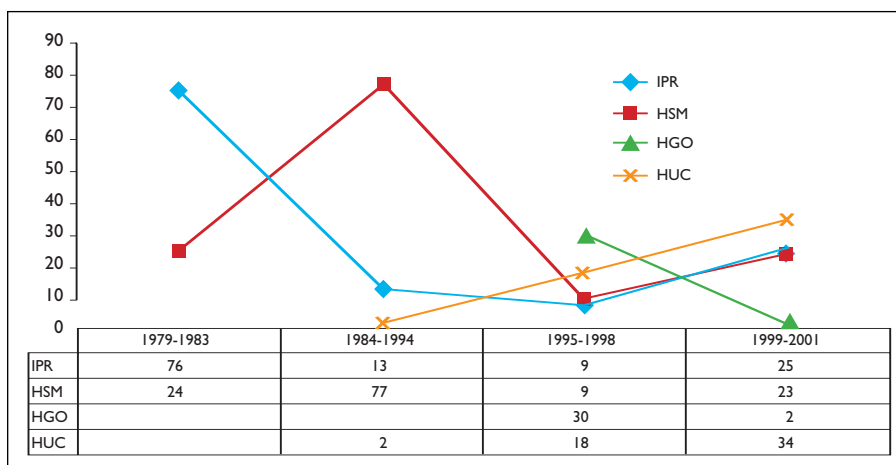


Figura 8. Sinuosidade da publicação editorial pelos Serviços/Unidades de Reumatologia dos grupos a que pertenciam os Editores-Chefe da ARP

Quadro I. Algumas Citações de Reumatologistas Acerca da Acta Reumatológica Portuguesa

«A viabilidade deste plano e da nova 'Acta' dependerá: da acção dos seus responsáveis (Director e Corpo Redactorial); dos reumatologistas e jovens internos e dos outros especialistas, congregados na Sociedade, dirigindo para a 'Acta', com carácter exclusivo ou, pelo menos, preferencial, os trabalhos científicos de temática reumatológica ou afim, apresentados no País e/ou no Estrangeiro).»

Robert Pereira-Martins³

«Para terminar quero lembrar que a ARP é o órgão oficial da Reumatologia Portuguesa; a qualidade e nível científico desta publicação é da responsabilidade dos especialistas e internos de Reumatologia. Só com o esforço de todos e em perfeita união a Reumatologia Portuguesa poderá enfrentar e vencer os obstáculos que tentam minimizá-la. Lanço um apelo a todos os Reumatologistas, jovens internos, outros especialistas congregados na SPR e colegas com formação profissional e científica que dirijam para a 'Acta' os trabalhos científicos de temática reumatológica ou afim. Uma palavra ainda para os que, apesar de solicitados, e com indiscutível capacidade científica não publicam, não difundem a sua experiência, certamente pelos seus muitos afazeres.»

Aurora Marques⁵

«O êxito do esforço que vamos empreender depende principalmente da vontade dos reumatologistas. É fundamental que todos sintam que a Acta é a 'sua' revista, a revista duma SPR que se pretende mais forte, mais coesa e mais participada, para bem da Reumatologia.»

Viviana Tavares⁶

«Esperamos comentários, sugestões, informações, apoio. Mas sobretudo esperamos trabalhos de todas as unidades de Reumatologia e de todos os reumatologistas, porque sabemos que eles existem e devem ser divulgados. Tornar a Acta uma revista de qualidade internacional, espelho de qualidade da reumatologia portuguesa, foi o desafio que a Direcção da SPR e o Conselho Editorial da Acta se propuseram vencer. E este é o desafio que a todos lançamos.»

Viviana Tavares, José António Silva⁷

«Por isso voltamos a insistir que a Acta deve ser o local de publicação privilegiado de todos os trabalhos originais e reflexo da investigação realizada por todos os serviços e unidades de Reumatologia do País.»

Viviana Tavares⁸

«Mas, e talvez porque, de facto, não existirá bela sem senão, todo este esforço não se tem traduzido num incremento importante no número de publicações de trabalhos científicos nas revistas portuguesas da especialidade, muito especialmente na Acta Reumatológica Portuguesa, órgão oficial da SPR que deve, obrigatoriamente, espelhar o grande nível científico dos reumatologistas portugueses.»

Mário Rodrigues⁹

«Deixamos assim, a todos os Reumatologistas, bem como a todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de doenças reumáticas, o repto para que façam desta revista o palco da sua actividade de assistência, investigação e formação, sob a forma de todo o tipo de artigos, notícias e opiniões que possam contribuir para a cooperação e melhoria da formação reumatológica de todos.»

José António Silva¹⁰

«A Acta Reumatológica Portuguesa... estando aberta à colaboração de todos, médicos reumatologistas ou de outras especialidades, a todos pertence, constituindo assim, no fórum abrangente, qual ponto de encontro científico, onde todos podem partilhar as suas experiências e trabalhos desenvolvidos.»

Armando Malcata¹¹

«Nesta qualidade é legítimo esperar que todos os reumatologistas reúnam esforços em torno da Acta, procurando concentrar e potenciar recursos e qualidades, limitando a dispersão de iniciativas editoriais ou outras.»

António Aroso-Dias, José António Silva¹²

«É imperioso aumentar a participação dos Reumatologistas e Internos nesta prestigiada publicação, participação essa que deverá ter peso curricular acrescido.»

António Aroso-Dias¹³

parece-nos manifestamente excessivo para a elaboração de uma revista inovadora e que acrescente saber e conhecimento científico.

A contribuição de autores internacionais e de outras especialidades fora da Reumatologia (cerca de 19% cada) para a publicação na ARP, parece-nos

equilibrada, apesar de não termos dados comparadores com outras publicações nacionais do mesmo tipo.

O facto da ARP não ser uma revista indexada, prejudica também o nível qualitativo e quantitativo da sua publicação.

Para ser indexado na Medline e Índice Medicus várias características são avaliadas: qualidade do conteúdo, qualidade editorial, qualidade da produção, audiência e tipos de conteúdo^{14,16}.

A adequação da ARP a estas características necessitará de um esforço mantido e bem direccionado de todos os que participam no seu projecto de forma a evitar as sinuosidades quantitativas e qualitativas que os nossos resultados demonstram (Fig. 8).

Conforme o passado revela, não é possível manter a actividade da AR entre a queda eminente, conforme o que escreveu o Dr. Robert Martins, - «Órgão oficial da Reumatologia Portuguesa, a 'Acta' fenece, sem razão plausível, precisamente quando a acção desenvolvida era já reconhecida dentro e fora do País.»- e a sua ressurreição periódica - «*Ressurrecta est!*»³.

Para uma estabilização e desenvolvimento da ARP, como revista de referência da Reumatologia nacional, era importante uma valorização do seu peso curricular, na análise e classificação da actividade publicadora dos Reumatologistas e Internos da especialidade¹³.

A maioria das vezes, não sendo excepção a ARP, as revistas científicas têm o seu principal sustento material baseado na disponibilidade da indústria farmacêutica para pagar publicidade, tal pode levantar problemas de conflito de interesses. Conciliar esta necessidade com padrões ético-científicos deve ser um lema de toda a actividade editorial médica de qualidade. O recurso a firmas especializadas na angariação de apoio financeiro, como tem sido prática dos últimos anos de existência da ARP, poderá ajudar a manter a independência da política editorial, sem prejuízo da necessária base financeira para a execução e distribuição da publicação³.

Conclusões

A publicação de artigos científicos é um bom parâmetro para avaliar a capacidade científica de determinado país ou de qualquer grupo científico específico. A ARP não foi, de forma homogénea, no período por nós estudado, uma revista de referência para a actividade publicadora das diversas Unidades/Serviços de Reumatologia do nosso país. A sobrevivência e o desenvolvimento da ARP necessita de um maior empenhamento das diversas Unidades de Reumatologia, quer do ponto de vista

quantitativo (número de trabalhos publicados), quer do ponto de vista qualitativo (aumentando a percentagem de trabalhos originais de investigação), além de uma consistência temporal nesse empenhamento. Tal não será mais do que a concretização das reflexões e intenções que grande parte dos Reumatologistas têm expressado, ao longo do tempo, acerca da ARP (Quadro I). A ARP, desde que devidamente valorizada, pode constituir um pólo de desenvolvimento da Reumatologia Nacional e de afirmação da própria especialidade no nosso país.

Referências Bibliográficas

1. Perneger T. Editorial: new editor for a quality journal. International Journal for quality in health care 2004; 16(1):1-2.
2. Pamela J., Addajane L. Research on the value of medical library services: does it impact in the health care literature? J Med Libr Assoc 2004, 92(1):34-42.
3. Pereira-Martins R. Editorial. Acta Reuma Port 1983, 8:1-2.
4. Queiroz V. Editorial: 1971-1991, os últimos 20 anos da Reumatologia Portuguesa. Acta Reuma Port 1991, 15(4):183-187.
5. Marques A. Editorial. Acta Reuma Port 1991, 16(4):167-168.
6. Tavares V. Editorial. Acta Reuma Port 1994, 19(2):43.
7. Tavares V., Silva J.A.. Editorial: O desafio da Acta. Acta Reuma Port 1995;20:5.
8. Tavares V. Editorial. Acta Reuma Port 1995, 20 (75):180.
9. Rodrigues M. Editorial. Acta Reuma Port 1998, 23:188.
10. Silva J.A.. Editorial: Acta Reumatológica - um projecto colectivo. Acta Reuma Port 1999, 25(90):7-8.
11. Malcata A.. Editorial. Acta Reuma Port 2000, 25(96):7.
12. Aroso-Dias A., Silva J.A.. Editorial: novas oportunidades, novos desafios. Acta Reuma Port 2001, 26:5-6.
13. Aroso-Dias A.. Editorial: A SPR em movimento. Acta Reuma Port 2002, 27:5-6.
14. Aly A.. Quality of medical journals with special reference to the Easternn Mediterranean Health Journal. Saudi Med J. 2004 Jan;25 Suppl:S18-20.
15. Handjani F. Obstacles to obtaining high quality research papers for publication: The Iranian experience. Saudi Med J. 2004 Jan;25 Suppl:S42.
16. Jawaid SA. Problems faced by editors of peer reviewed medical journals. Saudi Med J. 2004 Jan;25 Suppl: S21-5.
17. Ferraris V., Ferraris S.. Assessing the medical literature: let the buyer beware. Ann Thorac Surg. 2003 Jul;76(1):4-11.
18. Ruiz M., Alvarez-Dardet C., Bruno M., Bolumar F., Pascual E. Rheumatology research. An analysis of the situation in Spain] Med Clin (Barc). 1990 May 26;94 (20):773-6.
19. Silva J.A.. A investigação na Reumatologia Portuguesa, um pouco mais de sonho e ambição. Acta Reuma Port, 2004; 29:85-87.
20. Mela G., Cimmino M. An overview of rheumatological research in the European Union. Ann Rheum Dis 1998;57(11):643-7

Endereço para correspondência:

Apartado 9827
1911 LISBOA CODEX - PORTUGAL
e-mail: paulojcoelho@mail.telepac.pt

ARTRITES REACTIVAS: CASUÍSTICA
DE UMA CONSULTA DE REUMATOLOGIA

Carla Macieira
C. Miranda Rosa
M.Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas
do Hospital de Santa Maria

RESUMO

As Artrites Reactivas constituem cerca de 10% das doenças reumáticas do adulto, sendo particularmente prevalentes no jovem do sexo masculino.

Objectivos: O objectivo deste trabalho foi a caracterização de alguns aspectos de natureza epidemiológica e clínica, metodologia diagnóstica e terapêutica, bem como a observação da evolução dos doentes com diagnóstico estabelecido de Artrite Reactiva.

Métodos: Foi efectuada a avaliação retrospectiva dos doentes com Artrite Reactiva, seguidos nos últimos 20 anos na consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

Resultados: Identificaram-se 36 doentes com o diagnóstico de Artrite Reactiva, com o predomínio claro da doença no sexo masculino (80,6%), e uma idade média de 44,8 anos $\pm$ 13,9 anos. Na maioria dos casos (58,3%) o atingimento articular surgiu após infecção uro-genital prévia. A oligoartrite do joelho, túbio-társica e punho foi a forma mais frequente de atingimento articular inicial. Queixas axiais no decurso da doença surgiram em 52,8% dos doentes, sendo as queixas oculares a forma mais frequente de manifestação extra-articular. A *Clamídia trachomatis* foi o agente infeccioso mais prevalente, tendo 47,2% dos doentes efectuado antibioticoterapia. Em 30,6% foi necessária terapêutica imunossupressora adjuvante. A maioria dos doentes (52,8%) evoluiu para a cronicidade, e 8,3% para quadros de Espondilartrite Anquilosante.

Conclusões: A forma endémica de Artrite Reactiva foi predominante na população estudada. Uma significativa parte dos doentes evoluiu para a cronicidade e desenvolveu queixas axiais, traduzindo formas agressivas da doença, com evolução em alguns casos para formas de Espondilartrite Anquilosante, determinadas possivelmente pela presença do HLA B27.

Palavras-Chave: Artrites Reactivas.

ABSTRACT

Reactive arthritis (ReA) makes up 10% of all rheumatic diseases in adults, being particularly prevalent in young adult males.

Objectives: Our aim was to describe clinical and epidemic aspects, along with diagnostic and management procedures made in a ReA population.

Methods: A retrospective evaluation of patients with ReA diagnosis was made. The patients were evaluated at our outpatient Rheumatology department in the last 20 years.

Results: We found a total of 36 patients with ReA diagnosis, with a male predominance (80,6%) and an average age of 44,8 $\pm$ 20,2 years. Articular findings appeared after a genito-urinary tract infection in 61,1% of cases. Arthritis of the knee, ankle and wrist were the most frequent complains. Axial skeletal involvement appeared in 52,8% of patients. Ocular manifestations of disease were the most frequent non-skeletal clinical signs of disease. The infectious organism more frequent isolated was *Chlamydia trachomatis*. Antibiotics were prescribe in 47,2% of cases, and an immunosuppressant regimen was made in 30,6%. Chronic articular findings become permanent in 52,8% of the total ReA population, and 8,3 % of people become Ankylosing Spondylitis patients, all in a probable relation with HLA B27 haplotype presence, found in 36,1% of the cases.

Conclusions: ReA endemic form of the disease was the main form of disease in the studied population. Axial complains, associated with an aggressive clinical course (chronic forms of disease or A.S. type forms) were found in a significant part of the patients, possibly in relation with the presence of HLA B27 positivity.

Key-words: Reactive Arthritis.

ARTRITES REACTIVAS: CASUÍSTICA DE UMA CONSULTA DE REUMATOLOGIA

Carla Macieira*, C. Miranda Rosa**, M. Viana de Queiroz***

Introdução

As Artrites Reactivas constituem cerca de 10% das doenças reumáticas do adulto. A sua prevalência é particularmente importante no adulto jovem do sexo masculino, sendo mais frequente que outras doenças reumáticas de natureza inflamatória, como por exemplo a artrite reumatóide. Correspondem a um envolvimento articular de natureza asséptica que surge no contexto de uma gastroenterite ou de uma infecção uro-genital prévias, e que se instala sobre um território genético susceptível, muitas vezes determinado pela existência do HLA B27.¹

Objectivos

O objectivo deste trabalho foi a caracterização de alguns aspectos demográficos e clínicos, metodologia diagnóstica e opções terapêuticas efectuadas, bem como a evolução dos doentes com diagnóstico estabelecido de Artrite Reactiva, seguidos nos últimos 20 anos na Consulta de Reumatologia no Hospital de Santa Maria.

Material e Métodos

Foi efectuada uma avaliação retrospectiva dos doentes com o diagnóstico de Artrite Reactiva seguidos nos últimos 20 anos na consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Este trabalho consistiu na consulta dos processos clínicos dos doentes e no preenchimento de um protocolo es-

pecialmente elaborado para o efeito. Os resultados obtidos foram introduzidos em base de dados, tendo-se no final procedido à análise e tratamento estatístico dos mesmos.

Resultados

Foi identificado um total de 36 doentes com o diagnóstico de Artrite Reactiva. Estes doentes foram observados na consulta entre Maio de 1979 e Outubro de 2002.

Destes 36 doentes, 29 (80,6%) eram homens e 7 (19,4%) eram do sexo feminino.

A média da idade no total dos doentes avaliados foi de 44,8 anos $\pm$ 13,9; 44,7 anos para o sexo masculino, e 45 anos para o sexo feminino.

Infecção Desencadeante

No que diz respeito ao tipo de infecção desencadeante das manifestações articulares, quadros de infecção urogenital prévia foram identificados em 21 doentes (58,3%). Em 13 doentes registou-se episódio prévio de diarreia aguda (36,1%). Em 2 doentes (5,6%) houve história de infecção urogenital e diarreia concomitante.

A média da idade ao início do episódio infeccioso prévio foi de 31,4 anos $\pm$ 14,4 anos; sendo de 29,4 anos nos homens e 33,6 anos nas mulheres. Por outro lado, a duração do quadro infeccioso na globalidade dos doentes (infecção urogenital e diarreia) foi de 9,6 dias $\pm$ 14,4 dias.

Foi ainda avaliada a existência de queixas constitucionais prévias ao surgimento das manifestações articulares, sendo a febre a manifestação mais prevalente, documentada em 41,7% dos casos (15 doentes).

Envolvimento Articular Periférico

A grande maioria dos doentes, 94,4% (34), evidenciou sinais de artrite periférica. Em dois doentes verificou-se envolvimento axial exclusivo.

As queixas articulares surgiram em média 22,8

*Interna de Reumatologia

**Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia

***Chefe de Serviço de Reumatologia, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa
Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

dias $\pm$ 19,1 dias após o início do quadro infeccioso inicial, sendo impossível efectuar esta determinação em 7 doentes.

A simetria das queixas articulares iniciais ocorreu em 13 (38,2%) dos doentes com artrite periférica.

Relativamente ao modo inicial do envolvimento articular, o que corresponde às primeiras 6 semanas de evolução das queixas, a distribuição encontrada está patente no Quadro I.

A localização articular inicial foi também avaliada, sendo por ordem decrescente de frequência (Quadro II).

Dois doentes referiram ainda envolvimento difuso da mão e pé, respectivamente, e um doente teve como manifestação inicial dactilite do 5º dedo da mão.

Em apenas 22,2% (8 doentes) dos casos de Artrite Reactiva foi realizada biópsia de membrana sinovial. Os resultados obtidos foram os seguintes: sinovite crónica inespecífica (6 doentes) e congestão vascular (2 doentes).

Evolução da Artrite a Nível Periférico

Para além da localização inicial das queixas foi apreciada a evolução da artrite, tendo sido encontrada a seguinte distribuição (Quadro III).

Evolução da Simetria da Artrite a Nível Periférico

A evolução da simetria da artrite foi ainda avaliada,

sendo que nos 13 doentes com envolvimento articular simétrico no início do quadro, 6 mantiveram a simetria das queixas, 4 não mantiveram esta simetria, e em 3 doentes esta evolução não foi conhecida.

Dactilite e Talalgia

Dos 36 doentes com diagnóstico de Artrite Reactiva, 8 (22,2%) referiram episódio de dactilite ao longo da evolução da doença, sendo que em 6 houve envolvimento dos dedos da mão e em 2 doentes verificou-se dactilite do pé.

Manifestações de talalgia verificaram-se em 17 doentes (47,2%), apresentando-se de forma simétrica em cerca de 11.

Atingimento Axial

Relativamente ao envolvimento axial, este foi registado em 19 dos 36 doentes (52,8%). Destes 19 doentes, apenas 2 não apresentaram envolvimento articular periférico passado ou concomitante.

O tempo médio observado entre o episódio infeccioso inicial e o início das queixas axiais foi pos-

Quadro I. Envolvimento Articular Inicial

Envolvimento oligoarticular	14 doentes
Envolvimento poliarticular	13 doentes
Envolvimento monoarticular	7 doentes

Quadro II. Localização Articular Inicial

Joelho	23 doentes
Tíbio-társica	16 doentes
Punho	8 doentes
MTF	7 doentes
MCF	6 doentes
IFP	5 doentes
Ombro	4 doentes
Cotovelo	4 doentes

MTF – Metatársico-falângicas; MCF – Metacarpo-falângicas;
IFP – Inter falângicas proximais.

Quadro III. Evolução da Artrite Periférica

Episódio auto-limitado	18 doentes
Artrite recorrente	8 doentes
Artrite crónica	4 doentes
Impossível de avaliar	2 doentes
Evolução para tenossinovite dos extensores dos dedos do pé e plantalgias	1 doente
Evolução para talalgia e bursite pré-patellar	1 doente

Quadro IV. Localização e Evolução das Queixas Axiais

Localização inicial das queixas axiais	Evolução regional
Cervicais (2)	Dorsal (1) Desconhecida (1)
Dorsais (2)	Dorsal (1) Lombar (1)
Dorso-lombares (1)	Dorso-lombar (1)
Lombares (10)	Lombar (8) Glúteas (2)
Glúteas (4)	Glúteas (4)

sível de determinar em 15 dos 19 doentes, tendo sido em média de 3,3 anos. Este grupo de doentes apresentou uma média de idade aquando do início das queixas axiais de $34,1 \pm 9,1$ anos.

Foi também considerada a localização inicial das queixas ao nível da coluna bem como a evolução regional das mesmas, tendo sido a seguinte a distribuição encontrada (Quadro IV).

Evolução dos Doentes com Envolvimento Axial

Dos 19 doentes com envolvimento axial, 14 evoluíram para sacroileíte, e os restantes 5 doentes mantiveram queixas axiais, mas sem sacroileíte; 2 doentes cervicálgias, 2 lombalgias e 1 doente dorsalgia. Cerca de 50% dos doentes (7) apresentavam sacroileíte bilateral e simétrica. Em termos de gravidade clínica e radiológica foi a seguinte a distribuição:

- Sacroileíte grau I: 4 doentes
- Sacroileíte grau II: 7 doentes
- Sacroileíte grau III: 3 doentes

Evolução dos Doentes com Sacroileíte

Dos 19 doentes com queixas axiais e dos 14 doentes com sacroileíte, 11 resolveram e curaram as queixas inflamatórias e 3 evoluíram para Espondilartrose Anquilosante (E.A.). 52,6% dos doentes com queixas axiais, o que corresponde ao total de 27,8% dos doentes com diagnóstico de Artrite Reactiva. Estes 10 doentes que evoluíram para E.A., apresentavam inicialmente lombalgias (8 deles) e dorsalgias (2 doentes), evoluindo posteriormente para sacroileíte, grau II e grau III.

Em relação à susceptibilidade genética da população em estudo, o *locus* HLA B27 foi o mais prevalente, sendo identificado em 13 doentes, (36,1%) do total com o diagnóstico de Artrite Reactiva. Nestes 13 doentes, seis evidenciavam sacroileíte.

Manifestações Oculares

Em relação às manifestações oculares, estas existiram em 19 dos 36 doentes (52,8%), sendo a média das idades em que se deu o início das queixas de $32,5 \pm 9,4$ anos.

O envolvimento ocular foi bilateral em 10 doentes e unilateral nos restantes 9.

No que respeita ao tipo de lesão evidenciada, 8 doentes apresentaram conjuntivite, 6 doentes lesões de uveíte e em 3 casos não foi possível especificar o tipo de lesão ocular. Num doente foi documentada a presença de conjuntivite e que-

ratite e 1 doente apresentou conjuntivite e uveíte (figura 3).

Envolvimento Cutâneo

Dos 36 doentes avaliados, 6 (16,7%), apresentaram lesões cutâneas ao longo da evolução da doença (Quadro V).

Estas lesões distribuíram-se preferencialmente pelos membros inferiores, sendo que 1 doente apresentou queratodermia palmar e 1 doente lesões cutâneas generalizadas inespecíficas. Apenas 1 doente apresentou envolvimento ungueal, não sendo especificado o tipo de lesão

Atingimento das Mucosas

Relativamente ao envolvimento das mucosas, este existiu em 50% dos casos (18 doentes). Deste conjunto de doentes, 11 referiram ter tido uretrite (recorrente em 5 doentes), 3 tiveram balanite (circunscrita em 2 casos), 2 doentes apresentaram ulcerações genitais e 1 doente aftose oral. Em 1 doente houve concomitantemente balanite e uretrite.

Resultados Serológicos

Relativamente aos agentes infecciosos implicados, em apenas 10 doentes (27,8%) foram detectadas serologias positivas, que permitiram corroborar o diagnóstico de Artrite Reactiva.

Cinco doentes do total de 22 com infecção urogenital prévia apresentaram serologia positiva para *Clamídia trachomatis*.

Em 3 doentes dos 15 com antecedente de episódio de diarreia aguda, foi positivo o título para *Yersinia enterocolitica*; destes 3 doentes, 1 apresentava concomitantemente serologia positiva para *Salmonella paratyphi*.

Positividade para o *Ureaplasma urealyticum* foi identificada em 2 doentes.

Alterações Radiológicas

Alterações radiológicas típicas foram descritas em apenas 2 dos doentes:

- Sindesmófitos lombares
- Erosões infra-calcâneas e ao nível da 2ª MTF

Quadro V. Tipo de Lesões Cutâneas

Exantema máculo-papular inespecífico	4 doentes
Eritema nodoso	1 doente
Queratodermia	1 doente

Apenas 1 doente apresentou, na evolução da doença, anquilose periférica, ao nível do punho direito. Não foi registado nenhum caso de coluna em bambú.

Esporões calcaneanos com localização inferior foram evidenciados em 5 doentes, e com localização inferior e posterior em 1 doente.

Terapêutica

Os AINES foram os fármacos mais utilizados no tratamento da Artrite Reactiva, sendo administrados na totalidade dos doentes. Dentro deste grupo, a indometacina foi o AINE preferido, sendo instituída em 25% dos doentes.

Logo após os AINES, a antibioticoterapia foi a terapêutica mais vezes utilizada, em 47,2% (17 doentes). Nestes 17 doentes, 11 evidenciavam infecção urogenital prévia e 6 episódio anterior de diarreia. As tetraciclina foram o antibiótico de 1ª escolha em 12 dos casos. Foram também utilizados a penicilina, a eritromicina, a ampicilina em associação com a gentamicina, o cotrimoxazol e o tinidazol.

Relativamente à terapêutica imunossupressora, a salazopirina foi o agente de 1ª linha, tendo sido instituída em 11 doentes, 30,6% do total. A dose média utilizada nestes doentes foi de 2g/dia. Em 1 doente com infecção urogenital prévia a *Clamídia*, e um quadro articular que evoluiu para anquilose do punho, sem envolvimento axial, houve necessidade de instituir metotrexato para controlo da doença.

Quatro doentes (11,1%) necessitaram ao longo da evolução da doença de corticoesteróides por via sistémica. A dose máxima utilizada foi de 30 mg de prednisona/dia.

A corticoterapia intra-articular para controlo de artrite periférica refractária à terapêutica sistémica foi utilizada em 6 doentes (16,7% dos casos).

Evolução Clínica

Por último, em relação à evolução clínica dos doentes com diagnóstico de Artrite Reactiva, constatarem-se os resultados patentes no Quadro VI.

Dos 19 doentes cujas queixas articulares evoluíram para a cronicidade 8 eram HLA B27 positivos. Destes 8 doentes, 3 evoluíram para Espondilartrose anquilosante com artrite e 5 evoluíram para oligoartrite.

Discussão

O número relativamente escasso de doentes observados com o diagnóstico de Artrite Reactiva dever-se-á, provavelmente, ao facto da maioria das Artrites Reactivas serem agudas e, por isso, não chegarem a uma Consulta de Reumatologia Hospitalar de cuidados diferenciados onde se observam, quase exclusivamente, doentes crónicos. Por outro lado, e complementarmente a esta hipótese, há o facto de mais de metade destas artrites serem auto-limitadas e curarem em algumas semanas.

Na avaliação inicial dos resultados obtidos no nosso estudo, verifica-se um predomínio claro da Artrite Reactiva em indivíduos do sexo masculino (80,6% dos casos).

A média de idade dos doentes à data do diagnóstico foi de $44,8 \pm 13,9$ anos, ligeiramente superior à referida na maioria das séries, em que o início do quadro clínico ocorre em mais de 70% dos casos antes dos 40 anos de idade.^{1,2}

No sexo feminino, a média das idades foi ainda superior à dos homens.

A infecção prévia do aparelho uro-genital, também designada como forma endémica da doença, foi a mais frequente, sendo identificada em 61,1% dos casos, em contrapartida à forma epidémica (casos prévios de diarreia aguda), verificada em 41,7% dos doentes. Em dois doentes (5,6%) havia referência a quadro de diarreia e infecção genito-urinária prévias concomitantes.¹

A duração do quadro infeccioso variou entre alguns dias até duas semanas, sendo que na nossa série a duração média do quadro infeccioso prévio foi de $9,6 \text{ dias} \pm 8,4 \text{ dias}$.⁴

Sintomatologia de natureza geral está por vezes presente no quadro clínico infeccioso que precede

Quadro VI. Evolução Clínica

Evolução para a cura	17 doentes (47,2% do n° total de doentes)
Evolução para a cronicidade	19 doentes (52,8% do n° total de doentes)
Sob a forma de monoartrite (com evolução para anquilose punho)	1 doente
Sob a forma de oligoartrite	15 doentes
Sob a forma de espondilartrose anquilosante com artrite	3 doentes

o início das queixas; nos nossos doentes, a febre foi o sintoma acompanhante de maior relevo, coexistindo em 41,7% dos casos.⁴

No que respeita ao envolvimento articular periférico, este correspondeu à forma de apresentação da doença na quase totalidade dos doentes, (94,4%), tendo surgido, em média, $23 \pm 9,4$ dias após o episódio infeccioso inicial. Clinicamente poder-se-á dizer que a maioria dos doentes apresentou queixas de oligoartrite (14 doentes), maioritariamente assimétrica (61,8%). O joelho, a tíbio-társica e o punho foram as articulações mais frequentemente envolvidas (Fig. 1).

Segundo a literatura, quadros de oligoartrite dos membros inferiores, com envolvimento preferencial do joelho, tíbio-társicas e articulações metatarsico-falângicas são o mais característico na forma de apresentação da Artrite Reactiva.⁵

As articulações dos membros superiores são menos vezes atingidas. Por outro lado, as formas de envolvimento poli e monoarticular são bastante mais raras.⁶ De salientar que na nossa casuística, as formas poliarticulares foram bastante frequentes (13 doentes), e o punho foi uma articulação envolvida num número significativo de vezes (8 doentes).

As formas periféricas evoluíram favoravelmente, apresentando-se como episódio auto-limitado em 50% dos casos.

Em algumas situações, nomeadamente nas formas recorrentes e/ou de apresentação monoarticular, foi necessária a realização de biópsia de membrana sinovial, para despiste de processo específico. De salientar, contudo, a fraca rentabilidade da

biópsia nestes casos, sendo a totalidade dos resultados obtidos inespecíficos (Fig. 2).

Um outro aspecto de grande relevância na avaliação efectuada à população com o diagnóstico de Artrite Reactiva, diz respeito à presença de envolvimento axial.

Na nossa casuística, o envolvimento axial foi verificado em 52,8% das situações.

O tempo médio observado que mediou entre o início do episódio infeccioso inicial e o início das queixas axiais foi de $3,2 \text{ anos} \pm 1,8 \text{ anos}$.

A idade média ao início das queixas foi neste grupo de doentes ligeiramente inferior: $34,1 \pm 8,3 \text{ anos}$.

A localização inicial das queixas a nível regional foi referida sobretudo à região lombar (10 doentes) e à região glútea (4 doentes).

Um outro aspecto muito importante diz respeito à evolução das queixas axiais; assim, a maioria dos doentes (14 de 19 doentes) desenvolveu sacroileíte, e dentro destes 50% (7 doentes), sacroileíte de grau II.

Outra das manifestações clínicas relativamente característica na Artrite Reactiva, são os fenómenos de dactilite, que ocorreram em 22,2% dos casos, envolvendo predominantemente os membros superiores.

São ainda descritos no espectro clínico do envolvimento músculo-esquelético destes doentes, fenómenos de entesite, em particular tendinite aquiliana ou fasceíte plantar. A frequência varia consoante as séries, havendo a referência a valores que variam entre os 20 a 40%⁶. Na nossa avaliação, queixas de talalgia e plantalgias foram referidas em



Figura 1. Artrite do joelho em doente com Artrite Reactiva

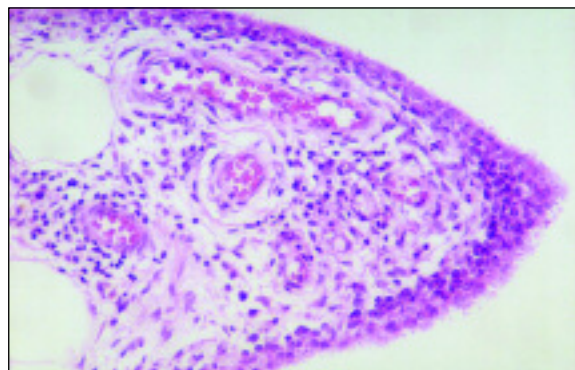


Figura 2. Membrana sinovial, hematoxilina-eosina x 100: Hipertrofia e alargamento de algumas vilosidades. Hiperplasia Focal dos sinoviocitos e células multinucleadas. Focos de congestão e ligeiro infiltrado inflamatório linfoplasmocitário.

17 doentes (47;1%).

Para além dos fenómenos de artrite fazem parte do quadro clínico destes doentes o envolvimento muco-cutâneo e algumas manifestações oculares. Relativamente às queixas oculares, estas traduzem-se, regra geral, por conjuntivite, em regra bilateral, discreta e fugaz. Estão na maioria das vezes associadas a infecção prévia uro-genital. A uveíte anterior, embora também possível, é bastante menos frequente, sendo descrita em 5 a 10% dos casos⁴. Nos resultados obtidos constatou-se envolvimento ocular em 19 doentes (52,8%), sendo a conjuntivite neste grupo a lesão mais frequente (8 dos 19 doentes) (Fig. 3). A uveíte foi descrita em 6 doentes (31,6% dos doentes com envolvimento ocular/16,7% dos doentes com Artrite Reactiva), um número superior ao habitualmente descrito na literatura.^{4,6}

Dos 36 doentes avaliados, apenas 6 (16,7%), apresentaram lesão cutânea. Na maioria dos doentes (4) houve referência a um exantema máculo-papular inespecífico, e em apenas 1 doente foi registada lesão típica de queratodermia. Um doente apresentou ainda lesões de eritema nodoso a nível das pernas; neste doente não foi possível relacionar o aparecimento do eritema nodoso com a infecção prévia pela *Yersinia*, embora se tratasse de uma forma de Artrite Reactiva precedida por um quadro de diarreia aguda. Outras lesões típicas como a hiperqueratose ungueal³ não foram descritas na nossa série de doentes.

Referindo agora as alterações a nível das mucosas, verificaram-se manifestações em 50% dos doentes (18), tendo sido a uretrite a forma mais frequente (11 doentes). Saliente-se o facto de que a lesão típica de balanite circinada ter ocorrido em dois doentes.^{4,6}



Figura 3. Conjuntivite bilateral em doente com diagnóstico de Artrite Reactiva.

Relativamente ao diagnóstico, para além do componente clínico, um outro aspecto fundamental diz respeito à identificação e isolamento do agente etiológico, muitas vezes de difícil consubstanciação.

No nosso grupo de doentes, esta determinação só foi possível em 27,8% dos casos, existindo um predomínio de isolamento nas formas uro-genitais da doença, concretamente traduzido pela positividade serológica para a infecção por *Clamídia* em 5 doentes, seguida em termos de frequência pela *Yersinia* (3 doentes), aqui em relação com quadro prévio de infecção gastro-intestinal.

Alterações radiológicas típicas foram descritas em alguns doentes; sindesmofitose lombar (2), erosões ósseas (2), esporões calcaneanos (6).

Em relação às opções terapêuticas realizadas, e de acordo com o preconizado na literatura, os AINES foram os fármacos de 1ª linha utilizados, tendo sido prescritos na totalidade dos doentes. Dentro deste grupo, de realçar a indometacina, como o AINE mais utilizado, em 25% dos doentes.^{7,8} Relativamente à antibioticoterapia, esta foi recomendada em 47,2% das situações, com clara preferência das tetraciclinas.

Alguns casos com evolução clínica menos favorável necessitaram de imunossupressão adjuvante. A salazopirina foi o fármaco de eleição em 11 doentes (30,6%).

Por último, algumas considerações relativamente à evolução clínica deste grupo de doentes. Assim, é possível dizer que na população em estudo registaram-se formas agressivas de Artrite Reactiva, uma vez que a maioria dos doentes (52,8%) evoluiu para a cronicidade, sob a forma predominante de oligoartrite (9 doentes), tal como descrito em algumas séries referentes a populações do norte da Europa⁸.

De salientar ainda que 8,3% dos doentes (3 do total de 36) evoluiu para o diagnóstico de espondilartrite anquilosante.

Realce-se ainda que no total da população avaliada, 13 doentes (36,1%) eram HLA B27 positivos, e dentro deste grupo, cerca de 8 doentes evoluiu para formas crónicas de Artrite Reactiva. Também os 3 casos que evoluíram para espondilartrite anquilosante eram HLA B27 positivos.

Referências Bibliográficas

1. Maury F, Duquesnoy B. Les Arthrites Réactionnelles. La Revue du Praticien 1994; 258: 41-48.
2. Amor B. Les arthritides réactionnelles: Situation

- nosologique, fréquence et critères de diagnostic. *Rev Med Interne* 1986; 7: 491-8.
3. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Isr Med Association J* 2001 Sep; 3(9): 681-5.
 4. Toivanen A. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: History and Clinical Features. In: Klippel J H, Dieppe P A, eds. *Rheumatology*. Second ed. London: Mosby, 2000: vol 3: 6.11.1-8.
 5. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatology* 2000 Sep; 27(9): 2185-92.
 6. Amor B P, Toubert A A. Reactive arthropathy, Reiter's syndrome, and enteric arthropathy in adults. In: Madison PJ, Isenberg D A, Woo P, Glass D N, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Second ed. New York: Oxford University Press, 1998: Vol 2. Section 5: 1084-97.
 7. Barth W F, Segal K. Reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Am Fam Physician* 1999 Aug 60(2): 499-503, 507.
 8. Toivanen A. Bacteria-Triggered reactive arthritis: implications for antibacterial treatment. *Drugs* 2001; 61(3): 343-51.

Endereço para correspondência:

Carla Macieira
Av. Conde de Oeiras, nº7, 3ºEsq.
2720-125 Amadora
Telefone: 91 860 74 37
e-mail: carlapinh@hotmail.com

GENE DO $\text{TNF}\alpha$ E ARTRITE
REUMATÓIDE: PROGNÓSTICO E
FARMACOGENÉTICA. ONDE ESTAMOS
E PARA ONDE VAMOS?

João Cavaleiro
João Eurico Fonseca

Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

A genética da Artrite Reumatóide (AR) é complexa, envolvendo pelo menos 10 regiões distintas que contribuem de diferentes formas quer para a susceptibilidade à doença, quer para a sua evolução. Estima-se que a contribuição genética total para a predisposição à doença ronde os 50%.

Considerando as diferenças interindividuais observadas nos níveis séricos do factor de necrose tumoral alfa (TNF α), é provável que alguns polimorfismos no promotor e no gene do TNF α possam afectar a sua expressão e sejam funcionalmente relevantes não só para o aparecimento e progressão da doença, como para as variações individuais observadas na resposta às terapêuticas. De facto, existem diversas evidências que apoiam este conceito. Por exemplo, foi detectado um decréscimo significativo da frequência do alelo +489 A em doentes com AR (por comparação com indivíduos saudáveis) e, de acordo com este dado, o genótipo +489 GA está associado a uma progressão radiológica mais lenta. Por outro lado o genótipo TNF α -308 GA foi descrito em associação com formas mais graves da AR e também com uma má resposta à terapêutica com infliximab. Por outro lado, na região do promotor, o genótipo -238GG foi associado a um início da doença mais precoce, maior progressão radiológica e pior resposta a DMARDs convencionais.

No futuro, a sequenciação do gene do TNF α , particularmente a região do promotor, poderá produzir resultados críticos para a compreensão da actividade transcricional e clarificar o papel do TNF α na complexa rede que forma o fundamento molecular da AR.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide, TNF α , Prognóstico, Susceptibilidade, Farmacogenética.

ABSTRACT

Although the aetiology of Rheumatoid Arthritis (RA) remains unknown, current knowledge suggest a multifactorial cause, resulting from the influence of several environmental stimuli upon a specific genetic background. RA genetics is extremely complex, involving at least 10 different regions, each one contributing differently to disease susceptibility and evolution. Total genetic contribution to disease predisposition is estimated in 50%.

Considering the interindividual differences in tumor necrosis factor alpha (TNF α) production, it is likely that some polymorphisms in the promoter and in the gene itself may influence its expression, thus having extreme functional relevance, not only for the disease onset and progression, but also for the individual variations observed in the response to therapeutic approaches. In fact, there are several evidences supporting this concept. For example, TNF α +489A allele frequency is increased in RA patients (compared with the healthy controls) and, in accordance with this, the +489GA genotype was associated with a slower radiologic progression. On the other hand, TNF α -308 GA genotype was associated with more severe forms of RA and to a worse response to infliximab therapy. Also in the promoter region, TNF- α -238 GG genotype was associated with an earlier onset of the disease, higher radiologic destruction and to a poor response to conventional DMARDs.

In the future, sequencing of the TNF α gene cluster, particularly its promoter region, can yield fundamental results for the understanding of its transcriptional activity, and further clarify its role in the complex network which forms the molecular basis of RA.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis, TNF α , Prognosis, Susceptibility, Genetic.

GENE DO TNF α E ARTRITE REUMATÓIDE: PROGNÓSTICO E FARMACOGENÉTICA. ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

João Cavaleiro*, João Eurico Fonseca**

Introdução

A etiologia precisa da Artrite Reumatóide (AR) permanece desconhecida. No entanto, admite-se um modelo etiopatogénico multifactorial resultante da influência de diversos estímulos ambientais sobre um fundo genético particular.

A genética da AR é complexa, envolvendo pelo menos 10 regiões distintas¹ que contribuem de diferentes formas quer para a susceptibilidade à doença, quer para a sua evolução. No decurso das últimas duas décadas têm sido realizados diversos estudos com o intuito de melhor compreender as várias regiões genéticas envolvidas na susceptibilidade à AR, estimando-se que a contribuição genética total para a predisposição à doença ronde os 50%^{2,3,4,5}. Independentemente da sua etiologia, tornou-se evidente que as citocinas são mediadores essenciais dos mecanismos envolvidos na patogénese da AR, sendo atribuído ao factor de necrose tumoral α (TNF α) um papel chave neste processo. As melhorias clínicas e histológicas muito significativas obtidas em doentes tratados com anticorpos bloqueadores do TNF α reforçaram a importância desta molécula na patogénese da AR^{6,7}.

A produção do TNF α parece ser em parte geneticamente determinada⁸. Considerando as diferenças interindividuais observadas nos níveis séricos de TNF α ¹⁰, é provável que alguns polimorfismos no gene do TNF α possam afectar a sua expressão e sejam funcionalmente relevantes não só para o aparecimento e progressão da doença, como para as variações individuais observadas na resposta às terapêuticas.

O gene TNF α : localizado no interior de uma região altamente polimórfica.

Na espécie humana, o gene que codifica o TNF α localiza-se no cromossoma 6p21.3, no interior do complexo *major* de histocompatibilidade (MHC), a região mais polimórfica e com maior densidade genética de todo o genoma. Os macrófagos constituem a maior fonte produtora de TNF α , sintetizando-o sob a forma de um monómero de 20 kDa, que sofre clivagem, da qual resulta um monómero de 17 kDa. No entanto, em condições fisiológicas normais, apresenta-se como um homotrímero que exerce os seus efeitos através da ligação a duas moléculas receptoras TNFRI (p55) e TNFRII (p75), expressas na maioria das células nucleadas.

Existem muitos polimorfismos no *cluster* genético TNF α , de entre os quais estão identificados seis microsátélites (TNFa, TNFb, TNFc, TNFd, TNFe e TNFf)^{12,13} e, pelo menos, 13 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*), estes últimos com um significado funcional potencialmente mais directo na regulação da produção de TNF α . Na sua maioria os SNPs localizam-se na região promotora do TNF α nas posições, -1031 (T→C), -863 (C→A), -857 (C→A), -851 (C→T), -419 (G→C), -376 (G→A), -308 (G→A), -238 (G→A), -162 (G→A) e -49 (G→A).

Adicionalmente, estão descritos: um polimorfismo no primeiro exão resultante da inserção de uma citosina na posição +70¹⁴, uma substituição G→A na posição +488¹⁴ e uma deleção de uma guanina na posição +691 do primeiro intrão¹⁵.

Associação entre os SNPs e a actividade transcricional de TNF α .

Os níveis de TNF α em circulação podem ser regulados a nível da transcrição, do controlo pós-transcricional da estabilidade do RNA mensageiro e da expressão das moléculas receptoras TNFRI (p55) e TNFRII (p75). Existem hoje várias formas de demonstrar que uma pequena modificação na sequência de DNA pode estar envolvida na alteração

*Investigador da Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular; Faculdade de Medicina de Lisboa

**Assistente Hospitalar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria; Professor Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa; Responsável pela Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular; Faculdade de Medicina de Lisboa.

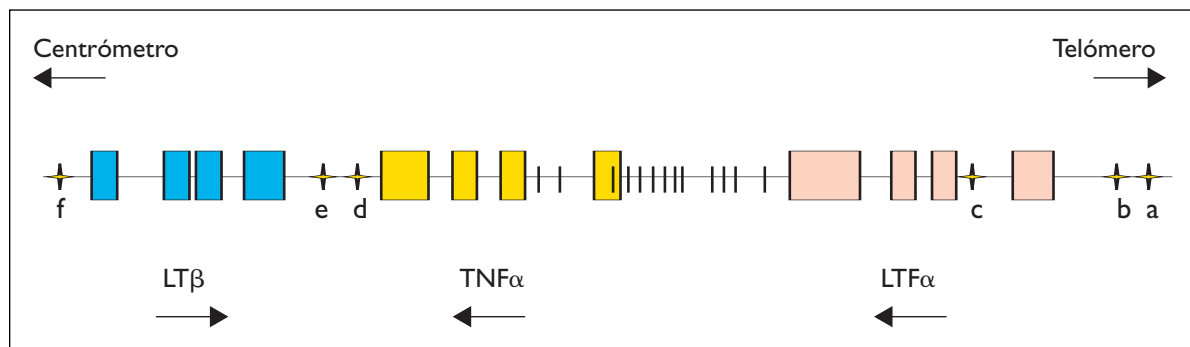


Figura 1. Representação esquemática do cluster TNF. É visível a localização relativa dos 6 microsatélites (+) e 13 SNPs (|) descritos até à data.

da actividade transcricional da sequência nucleica e, consequentemente, da quantidade de proteína produzida. No entanto, e dependendo das condições experimentais, tem-se chegado a diferentes conclusões acerca de quais polimorfismos poderão influenciar a síntese de TNF α .

Os polimorfismos do gene TNF α mais intensamente estudados são os encontrados nas posições -308 (G→A) e -238 (G→A). Usando construções com genes repórter, nas quais as variantes das regiões regulatórias são utilizadas para controlar a expressão de um gene codificador para uma enzima facilmente quantificável, vários grupos independentes mostraram que a variação alélica -308A tem uma actividade transcricional superior comparativamente ao alelo -308G^{16,17,18}. Contudo, outros estudos foram incapazes de demonstrar quaisquer diferenças na actividade transcricional entre os alelos -308G e -308A^{19,20}. Na posição -238 quer o alelo A, quer o alelo G, foram já associados por diferentes autores à elevada produção de TNF α , o que mostra alguma discordância nos resultados^{21,22}. Como referem Hajeer *et al*, existem bastantes variáveis que poderão afectar os resultados deste tipo de experiências, incluindo o tipo de linhas celulares utilizado na transfecção, o comprimento da sequência promotora usada e a presença ou ausência da região 3' UTR²³.

A estimulação da produção *in vitro* do TNF α em células de indivíduos homozigotas -308GG e heterozigotas -308GA tem igualmente originado resultados controversos. Alguns estudos relatam uma maior produção de TNF α pelas células de genótipo GA do que pelas células de genótipo GG²⁴, ao passo que outros não detectam qualquer efeito significativo destes genótipos na produção de TNF α ²⁵.

Observa-se um crescente interesse no estudo dos locais polimórficos na região regulatória do gene TNF α , que coincidam com motivos de DNA aos quais se possam ligar factores de transcrição e assim alterar as taxas de transcrição do TNF α . Recentemente, Knight *et al* demonstraram que o polimorfismo TNF α -376 (G→A) coincide com um local de ligação a um factor de transcrição²⁶, provando que a variação alélica menos frequente -376A se liga a OCT-1, ao contrário do alelo mais frequente -376 G. Skoog *et al*, ao procurarem variações genéticas comuns que afectam a actividade transcricional de TNF α , detectaram uma substituição C→A na posição -863 que, dependendo do alelo presente, estava associada a diferentes taxas de transcrição²⁷. Estes autores mostraram que o alelo raro -863 A está associado a uma menor actividade transcricional. É de notar que a posição -863 está localizada numa sequência com semelhanças à sequência de ligação ao factor de transcrição NF-kB. Este facto sugere que, diferenças na capacidade de ligação ao NF-kB poderão estar na base das variações observadas na actividade de transcrição dos dois alelos e, consequentemente, dos níveis de TNF α em circulação. Por sua vez, Ugliarolo *et al*, não detectaram qualquer efeito atribuível à variação TNF α -863 C→A em ensaios de análise de transcrição *in vitro* [19]. Uma vez mais, verifica-se que surge desacordo entre resultados de trabalhos independentes e, enquanto forem utilizados diferentes métodos nos diferentes estudos, será difícil chegar a uma conclusão geral coerente.

Polimorfismos no gene TNF α e artrite reumatóide: susceptibilidade e prognóstico.

Poderá existir no complexo MHC mais do que um gene associado à AR, dado que aí se localizam bas-

tantes genes com funções essenciais a nível imunológico e inflamatório. Contudo, graças ao importante papel mediador da inflamação desempenhado pelo TNF α , ao papel chave na patogénese de infecções e doenças inflamatórias²⁸ e ao efeito que as terapêuticas anti-TNF α têm no tratamento da AR, o gene TNF α tem merecido especial atenção.

Não é um gene constitutivamente expresso em indivíduos saudáveis, mas verifica-se um aumento dramático da sua expressão em resposta à infecção, a agentes inflamatórios e a determinadas toxinas microbianas. Elevadas quantidades do TNF α são produzidas na sinóvia reumatóide por macrófagos activados, estando assim a sua excessiva produção associada à patologia da AR. Por este motivo seria importante verificar se existiriam polimorfismos neste gene capazes de influenciar a quantidade de TNF α produzida, favorecendo a ocorrência de um estado proinflamatório. De facto, como referido anteriormente, foi demonstrado que alguns polimorfismos na região promotora de TNF α podem modelar a actividade transcricional do gene, pela alteração da capacidade de ligação de factores de transcrição²⁹. Vários polimorfismos do TNF α foram também associados a outras patologias autoimunes como o lúpus eritematoso sistémico³⁰.

Considerando estes argumentos, têm sido concretizados diversos estudos de associação com o intuito de testar se um alelo particular do gene TNF α surge mais frequentemente em indivíduos afectados do que em indivíduos não afectados da mesma população. Mulcahy *et al* concluíram que a variabilidade genética na região do gene TNF α influenciava a susceptibilidade à doença³¹. No mesmo ano, um trabalho independente viria a apontar o *locus* TNF como um *locus* de susceptibilidade à Artrite Reumatóide independente do HLA-DRB1³².

Por comparação das distribuições alélicas nas posições polimórficas -376, -308, -238 e +489 de um grupo de 283 doentes com AR e de um grupo de 130 controlos saudáveis, Van Krugten *et al* investigaram a associação entre vários polimorfismos do TNF α e a susceptibilidade à doença. Detectaram um decréscimo significativo da frequência do alelo +489 A no grupo de doentes com AR, permitindo-lhes sugerir um efeito protector deste alelo³³. No mesmo estudo, o genótipo +489 GA foi associado a um menor número de erosões durante os três primeiros anos da doença. Contudo, mais

recentemente e num trabalho envolvendo duas populações de diferentes regiões da Europa, não foram detectadas quaisquer evidências que pudessem implicar a posição polimórfica +489 no fundo genético da AR³⁴.

Apesar da controvérsia existente em relação ao papel dos polimorfismos do gene TNF α na susceptibilidade à AR, têm sido crescentes os argumentos que apontam esses polimorfismos como marcadores de prognóstico da doença.

Tentando examinar a relação que certos polimorfismos em genes para várias citocinas proinflamatórias pudessem ter com a susceptibilidade ou manifestações clínicas da AR, Cvetkovic *et al*, constatarem que em doentes com AR o genótipo TNF α -308 GA estava associado a formas mais graves da doença³⁵. Por sua vez, num estudo de 2003 onde foi avaliada a posição polimórfica -308 de TNF α em doentes com AR com ou sem amiloidose, observou-se uma maior prevalência do alelo -308 G em doentes com AR, comparando com a prevalência do mesmo alelo num grupo controlo. No entanto, não foram detectadas diferenças significativas na distribuição bialélica G/A entre os doentes com ou sem amiloidose³⁶.

Num estudo efectuado pelo nosso grupo, onde até ao momento foram avaliados clínicamente e radiologicamente 160 doentes, detectaram-se diferenças significativas entre os possíveis genótipos das posições polimórficas -308 e -238 do TNF α no contexto da actividade da AR. De facto, doentes com o genótipo -308GA apresentaram valores médios de DAS28 superiores aos doentes com genótipo -308GG³⁷. De igual modo, foi detectada uma maior incidência de manifestações sistémicas em doentes com genótipo -308GA. Por sua vez, doentes com o genótipo -238GG apresentaram uma idade de início da doença significativamente mais baixa quando comparada com a de doentes com genótipo -238GA, assim como *scores* radiológicos mais elevados [38].

Usando uma amostra de 163 doentes e 67 controlos saudáveis, Fabris *et al* investigaram a ocorrência de diferenças na distribuição genotípica das posições polimórficas -238 e +489 entre doentes com AR grave, e doentes com formas moderadas da doença³⁹. Constataram que o genótipo TNF α +489AA estava menos representado no grupo de doentes com AR do que no grupo controlo. Verificaram também que a homozigotia TNF α -238GG estava presente em todos os doentes com a forma grave da doença, não tendo o genótipo TNF α

-238GA sido detectado em nenhum dos representantes deste grupo, o que poderá uma vez mais significar um papel protector do genótipo TNF α -238GA na progressão e agressividade da AR. Num trabalho de monitorização da progressão da doença em doentes com AR ao longo de 12 anos, foram igualmente observadas diferenças significativas na taxa de destruição articular entre doentes com o genótipo TNF α -238 GG e doentes com o genótipo TNF α -238 GA. Os doentes com o genótipo TNF α -238 GA apresentaram uma menor taxa de destruição articular comparativamente com os doentes com o genótipo TNF α -238 GG⁴⁰.

Marcadores genéticos de eficácia das terapêuticas com antagonistas de TNF α na artrite reumatóide.

Observa-se hoje uma procura sistemática de variações funcionalmente relevantes na sequência de genes que possam influenciar os efeitos de vários fármacos⁴¹. Assiste-se à crescente evolução da farmacogenómica, na busca do fármaco e dose indicadas para cada doente, caminhando-se para uma terapêutica cada vez mais dirigida e personalizada. Devido à considerável variação individual de resposta aos vários tratamentos usados na AR, a capacidade de prever a ausência de resposta seria de grande interesse clínico. As recentes abordagens biológicas ao tratamento da AR, embora extremamente eficazes na maioria dos casos, parecem não resultar em qualquer benefício clínico em cerca de 20-30% dos doentes^{42,43}, existindo uma necessidade premente de compreender os mecanismos moleculares que estão na base desta ausência de resposta.

Crê-se que doentes com diferentes padrões de citocinas nas articulações possam responder de forma diferente ao tratamento com fármacos anti-TNF α ⁴⁴, pelo que determinados polimorfismos que possam estar envolvidos na regulação da produção de TNF α poderão não só afectar a evolução natural da doença, mas também a resposta à terapêutica. De facto, a relevância farmacogenética do gene do TNF α já começou a ser investigada, tendo sido sugerido que a homozigotia TNF α -238GG está associada à ausência de resposta aos DMARDs convencionais³⁹. Surgiu recentemente o primeiro trabalho acerca da relevância potencial do gene do TNF α na farmacogenética da terapêutica com antagonistas de TNF α em doentes com AR⁴⁵. Nesse trabalho, Mugnier *et al*, testaram se o polimorfismo G/A na posição -308 da região promotora do gene influenciaria a resposta à terapêutica com infliximab em 59 doentes, durante 22 semanas. Por

comparação das frequências genotípicas detectadas, verificaram que os doentes portadores do genótipo -308 GG tinham o dobro da probabilidade de uma resposta positiva ao infliximab que os doentes com o genótipo -308 GA ou AA. Concluíram, assim, que o genótipo TNF α -308 GG está associado a uma melhor resposta à terapêutica com infliximab. Um estudo centrado na influência exercida por este polimorfismo na resposta clínica ao tratamento com infliximab está igualmente a ser conduzido pelo nosso grupo. Até à data foram avaliados clinicamente e radiologicamente 22 doentes, submetidos a um tempo médio de terapêutica com infliximab de $24,8 \pm 11,5$ meses. Observámos que os doentes com o genótipo -308GA apresentaram um ligeiro aumento do DAS28 ($+0,12 \pm 0,18$), ao passo que os doentes com o genótipo -308GG apresentaram um decréscimo considerável destes valores ($-2,4 \pm 0,6$). A evolução do HAQ foi também tendencialmente desfavorável nos doentes com o genótipo -308GA ($+0,319 \pm 0,920$), por comparação com uma melhoria nos doentes GG ($-0,375 \pm 0,736$)⁴⁶.

Com o objectivo de verificar se polimorfismos em genes envolvidos na produção de algumas citocinas estavam associados à ausência de resposta ao etanercept, Padyukov *et al*. não observaram qualquer diferença significativa nas frequências alélicas ou genotípicas da posição polimórfica -308 de TNF α entre os grupos de respondedores e não-respondedores⁴⁷. No entanto, ao analisarem em simultâneo vários polimorfismos que consideraram ser de maior importância funcional, verificaram que a combinação genética TNF α -308GG/IL10-1087GG era significativamente mais frequente no grupo de doentes com boa resposta à terapêutica.

Considerações finais

Desempenhando um papel central na resposta inflamatória, o TNF α pertence a uma extensa rede de moléculas pro- e anti-inflamatórias com potencial patológico na AR, estando envolvido na estimulação da produção de outras citocinas e moléculas de adesão, na activação de neutrófilos e células T e na produção de anticorpos pelas células B. Contribui para a regulação do equilíbrio homeostático, mas também desempenha um importante papel na inflamação. A regulação genética dos níveis

de TNF α tem uma extrema importância no decurso do processo inflamatório. Em circunstâncias onde a libertação de TNF α é desencadeada, a capacidade de produzir maiores quantidades de TNF α leva à ocorrência de reacções inflamatórias mais intensas. Assim, poderá ser mais fácil obter um balanço anti-inflamatório em sujeitos com uma predisposição genética para menor produção do TNF α do que naqueles com uma predisposição genética para maior produção do TNF α , o que terá repercussões não só a nível do curso natural da doença como na resposta ao tratamento. No futuro, a sequenciação do gene do TNF α , particularmente a região do promotor, poderá produzir resultados críticos para a compreensão da actividade transcricional e clarificar o papel do TNF α na complexa rede que forma o fundamento molecular da AR.

Apesar de todos os argumentos aqui referidos, permanece por comprovar o valor real da genotipagem na determinação do prognóstico de doentes com AR e na previsão da eficácia do tratamento. Existe, por isso, uma necessidade crescente de investigação centrada na farmacogenética da AR, que forneça dados que melhorem o seguimento clínico dos doentes afectados por esta doença crónica e que contribuam para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos desta doença.

Glossário

Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC):

Região genética altamente polimórfica presente em todos os mamíferos, cujos produtos se localizam na superfície celular e desempenham importantes funções de sinalização entre linfócitos e células apresentadoras de antígenos.

Exão: Segmento de um gene presente no transcrito final (mRNA) e que é traduzido para o correspondente produto peptídico.

Factor de transcrição: Qualquer proteína que se ligue a uma região regulatória de um gene afectando, directa ou indirectamente, a sua transcrição.

Genes repórter: Genes cuja expressão fenotípica é de fácil monitorização e que são geralmente usados em construções de DNA, acoplados a uma região promotora cuja actividade se pretende es-

tudar em diferentes condições.

Intrão: Segmento de um gene que é transcrito mas que não sofre tradução para um produto peptídico. Nos genes eucarióticos os intrões estão dispersos entre exões.

Microsatélite: Sequência específica de nucleótidos que contém repetições em *tandem*.

Polimorfismo: Co-existência de múltiplos alelos num determinado *locus* genético. Um alelo é geralmente definido como polimórfico se está presente numa população numa frequência >1%.

Promotor: Região de DNA envolvida na ligação de uma polimerase de RNA necessária para que ocorra o início da transcrição.

SNPs (Single nucleotide polymorphisms): Variações pontuais na sequência de DNA que ocorrem quando um nucleótido (A, T, C ou G) é alterado. Cada indivíduo tem inúmeros SNPs que, em conjunto, criam um padrão que torna única a sua sequência de DNA.

3'UTR (3'untranslated region): Região de uma molécula de mRNA que, localizando-se entre a extremidade 3' e o codão *stop*, não é submetida ao processo de tradução.

Referências

1. Cornelis F, Fauré S, Martinez M, et al. Rheumatoid arthritis genome scan and pretative autoimmunity locus. *Arthritis Rheum* 1997;40:S329.
2. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-07.
3. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using genetic data from twins. *Arthritis Rheum* 2000, 43:30-37.
4. Wordsworth P, Bell J. Polygenic susceptibility in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:343-46.
5. Van Zeben, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:822-30.
6. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
7. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic

- efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
8. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-73.
 9. Campbell RD, Trowsdale J, Raquoussis J. Map of the human major histocompatibility complex. *Immunol Today* 1993;14:349-52.
 10. Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD, et al. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of TNF α : relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1233-37.
 12. Udalova IA, Nedospasov AS, Webb GC, et al. Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markers. *Genomics* 1993;16:180.
 13. Tsukamoto K, Ohta N, Shirai Y, et al. A highly polymorphic CA repeat marker at the human tumor necrosis factor alpha (TNF α) locus. *J Hum Genet* 1998;43:278.
 14. D'Alfonso S, Richiardi PM. An intragenic polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNF α) chain encoding gene. *Immunogenetics* 1996;44:32.
 15. Azmy I, Hajeer A, Ollier WER, et al. Association between an intronic TNF α polymorphism (+691) and TNF locus microsatellites. *Ann Rheum Dis* 1999;58:41.
 16. Braun N, Michel U, Ernst BP, et al. Gene polymorphisms at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF- α) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF- α production. *Neurosci Lett* 1996;215:75-8.
 17. Wu Ws, McClain KL. DNA polymorphisms and mutations of the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) promoter in Langerhans cell histiocytosis (LCH). *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:631-35.
 18. Kroeger KM, Carville KS, Abraham L. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34:391-99.
 19. Uglialoro AM, Turbay D, Pesavento PA, et al. Identification of three new single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor-a gene promoter. *Tissue Antigens* 1998;52:359-67.
 20. Brinkman BM, Zuijdeest D, Kaijzel EL, et al. Relevance of the tumor necrosis factor a (TNF α) -308 promoter polymorphism in TNF α gene regulation. *J Inflamm* 1995;46:32-41.
 21. Huizanga TW, Westendorp RG, Bollen EL, et al. TNF- α promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients. *J Neuroimmunol* 1997;72:149-53.
 22. Pociot F, D'Alfonso A, Compasso S, et al. Functional analysis of a new polymorphism in the human TNF α gene promoter. *Scand J Immunol* 1995;42:501-04.
 23. Hajeer A, Hutchinson IV. Influence of TNF α gene polymorphisms on TNF α production and disease. *Human Immunol* 2001;62:1191-99.
 24. Louis E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF- α production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998;113:401-06.
 25. Mycko M, Kowalski W, Kwinkowski M, et al. Multiple sclerosis: the frequency of allelic forms of tumor necrosis factor and lymphotoxin- α . *J Neuroimmunol* 1998;84:198-206.
 26. Knight JC, Udalova I, Hill AV, et al. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet* 1999;22:145-50.
 27. Skoog T, van't Hooft F, Kallin B, et al. A common functional polymorphism (C $\rightarrow$ A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-a (TNF-a) gene associated with reduced circulating levels of TNF-a. *Human Molecular Genetics* 1999;8:1443-49.
 28. Vassalli P. The pathophysiology of Tumour Necrosis Factor. *Ann Rev Immunol* 1992;10:411-52.
 29. Baseggio L, Bartholin L, Chantome a, et al. Allele-specific binding to the -308 single nucleotide polymorphism site in the tumour necrosis factor-alpha promoter. *Eur J Immunogenet*. 2004 Feb;31(1):15-9
 30. RoodMJ, van Kruen MV, Zaneli E, et al. TNF-308A and HLA-DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:129-
 31. Mulcahy B, Waldronlynch F, Medermott ME, et al. Genetic variability in tumor necrosis factor-lymphotoxin region influences susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1996;59:676-83.
 32. Bali D, Goukey IS, Kostijn D, et al. Genetic analysis of multiplex rheumatoid arthritis families. *Arthritis Rheum* 1996;39:373.
 33. van Krugten MV, Huizinga TWJ, Kaizel EL, et al. Association of the TNF +489 polymorphism with susceptibility and radiographic damage in rheumatoid arthritis patients. *Genes Immunity* 1999;1:91-6.
 34. Low AS, Gonzalez-Gay MA, Akil M, et al. TNF α +489 polymorphism does not contribute to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002;20:829-32.
 35. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Stegmayr B, et al. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of the TNF- α , IL-1 β , and IL-1 α genes. *J Rheumatol* 2002;29:212-19.
 36. Maury CPJ, Liljeström M, Laiho K, et al. Tumor necrosis factor α , its soluble receptor I and -308 gene promoter polymorphism in patient with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:11:3068-76.
 37. M Sobral, JE Fonseca, AF Mourão, et al. Polimorfismo -308 do gene do factor de necrose tumoral alfa e Ar-

- trite Reumatóide: potencial relação com actividade da doença – análise preliminar. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2004; 29 (supl 1):81.
38. AF Mourão, JE Fonseca, M Sobral, et al. Polimorfismo -238 do gene do factor de necrose tumoral alfa e Artrite Reumatóide: potencial relevância prognóstica – análise preliminar. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2004; 29 (supl 1):51.
39. Fabris M, Di Poi E, D'Elia A, et al. Tumor necrosis factor-a gene polymorphism in severe and mild-moderate rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:29-33.
40. Brinkman BMN, Huizinga TWJ, Kurban SS, et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of, disease? *Br J Rheumatol* 1997;36: 516-21.
41. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
42. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
43. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-39.
44. Ulfgren AK, Anderson U, Engstrom M, Klareskog L, Maini RN, Taylor PC. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2391-96.
45. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, et al. Polymorphisms at position -308 of the Tumor Necrosis Factor a Gene Influences Outcome of Infliximab Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:1849-52.
46. P Nero, JE Fonseca, M Cruz, et al. Polimorfismo -308 do gene do factor de necrose tumoral alfa e terapêutica com infliximab na Artrite Reumatóide: potencial relação com resposta clínica – análise preliminar. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2004; 29 (supl 1):51.
47. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 526-29.

Correspondência para:

João Eurico Fonseca
Unidade de Artrite Reumatóide
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz, Lisboa, Portugal
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt

ARTERITE DE TAKAYASU:
A PROPÓSITO DE QUATRO
CASOS CLÍNICOS

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

Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas
do Hospital de Santa Maria

RESUMO

A Arterite de Takayasu é uma entidade pouco frequente, típica de mulheres jovens.

Descrevem-se quatro casos clínicos de doentes com Arterite de Takayasu, seguidos na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

A propósito destes casos, faz-se uma revisão sobre esta doença, abordando os aspectos mais importantes relativos a manifestações clínicas, parâmetros laboratoriais, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Palavras-Chave: Arterite de Takayasu; Oclusão Arterial; Angiografia.

ABSTRACT

Abstract: Takayasu's vasculitis is a rare disease, mainly affecting young women. The authors describe four cases of Takayasu's disease from the rheumatology outpatient clinic of Hospital de Santa Maria. A revision of the disease is made concerning its clinical manifestations, laboratory, diagnosis, treatment and prognosis.

Key-Words: Takayasu's Disease; Arterial Occlusion; Angiography.

ARTERITE DE TAKAYASU: A PROPÓSITO
DE QUATRO CASOS CLÍNICOS

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

Introdução

A Arterite de Takayasu é uma vasculite granulomatosa¹ idiopática que afecta predominantemente a artéria aorta e os seus ramos principais².

É uma doença relativamente rara, estimada em 2,6 casos/milhão/ano, que se observa fundamentalmente em mulheres, numa razão sexo feminino:sexo masculino= 9:1, em idade reprodutiva, oscilando a idade média de apresentação entre os 15 e os 30 anos³.

Sendo mais frequente nas raças orientais e em certos países da América do Sul, há casos relatados em todas as raças e em todo o mundo.

Descreve-se um curso trifásico na doença: a primeira fase, sistémica, caracterizada por manifestações gerais inespecíficas, que pode durar semanas a meses e passar totalmente despercebida; a segunda fase, que consiste na inflamação dos vasos e que leva a estenose ou formação de aneurismas e a terceira fase, fibrótica/tardia, com manifestações resultantes da isquémia de membros ou órgãos devido a estreitamento ou obstrução de grandes vasos.

As manifestações iniciais consistem em astenia, anorexia, perda ponderal, febre e artralgias/mialgias. Uma pequena percentagem pode apresentar dor sobre as artérias afectadas. Das manifestações tardias são características a claudicação das extremidades, especialmente das superiores, diminuição ou ausência de pulsos distais ou dos pulsos carotídeos, sopros vasculares e assimetria ou incapacidade de medir a tensão arterial nos membros superiores.

O diagnóstico precoce pode ser difícil e, por vezes, é atrasado em anos pela inespecificidade dos sintomas da fase inicial, sendo facilitado na pre-

sença de manifestações de isquémia vascular, sopros ou pulsos diminuídos e confirmado por arteriografia².

Os locais mais comuns de envolvimento vascular incluem as artérias subclávia, carótida e renal, bem como a aorta descendente, abdominal e ascendente. De acordo com a topografia/extensão do envolvimento arterial, descrevem-se quatro tipos de doença: tipo I - envolvimento da aorta e seus ramos (~10%); tipo II - coarctação da aorta atípica, isto é, envolvimento da aorta torácica descendente e aorta abdominal (~10%); tipo III - variedade mista englobando os tipos I e II (~65%); descrevendo-se ainda envolvimento pulmonar tardio (~45%).

O tratamento inicial recomendado consiste em prednisona, na dose de 1mg/Kg/dia, até se atingir o controlo da actividade clínica, após o que se reduz gradualmente até uma dose mínima³. Se a doença é refractária ou exige doses excessivamente altas de corticóides, recomenda-se associar metotrexato, 15 a 20mg/sem^{4,5}. Cerca de 25% dos doentes necessitarão em algum momento da sua evolução de cirurgia vascular³.

A sobrevivência aos 5 e 10 anos é de 83% e 58% respectivamente³.

Primeiro Caso Clínico

Doente do sexo feminino, raça negra, actualmente com 17 anos, com início de manifestações sistémicas (febre, astenia e anorexia) dois anos antes, a que se juntou, nos meses seguintes, artralgia de ritmo inflamatório da articulação coxo-femoral esquerda, que motivaram dois internamentos hospitalares para investigação etiológica, não se tendo apurado o diagnóstico.

Há cerca de um ano, para além das queixas anteriores, surgiu sensação de peso no membro superior esquerdo, sendo internada novamente. À entrada apresentava-se febril, com diminuição dos

*Interna do complementar de reumatologia do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do HSM
**Assistente hospitalar graduado de reumatologia do HSM
***Professor agregado de reumatologia; Chefe de Serviço de Reumatologia do HSM

pulsos umeral e radial esquerdos, tensão arterial não mensurável no membro superior esquerdo, sem alterações nos restantes membros e sopro sistólico cardíaco de grau II/VI na área da base.

Laboratorialmente, identificaram-se anemia microcítica e hipocrômica, VS e PCR elevadas, aumento das $\alpha 2$ e γ -globulinas, aumento do fibrinogénio, sem outras alterações, nomeadamente leucocitose ou hipoalbuminémia.

Realizou arteriografia que revelou arterite estenosante da subclávia, axilar e umeral esquerdas, o que em associação aos dados clínicos, confirmou o diagnóstico de Doença de Takayasu. O ecocardiograma foi normal. O *ecodoppler* arterial mostrou degradação de fluxos ao longo do eixo sub-clavio-axilar esquerdo, sem outras alterações hemodinâmicas.

A abordagem terapêutica consistiu em prednisona, 1mg/kg/dia, tendo-se adicionado, ao fim de três meses, metotrexato, 15mg/semana, por persistência dos sintomas. Deste modo, conseguiu-se a estabilização das manifestações clínicas e do envolvimento vascular, que permitiu ao longo dos dois anos de seguimento diminuir gradualmente a dose de corticóides.

Segundo Caso Clínico

Doente do sexo feminino, raça branca, com diagnóstico de Arterite de Takayasu, tipo I, desde os 7 anos, na actualidade com 58 anos.

Aparentemente bem até há 8 anos, quando surgiu cervicobraquialgia à direita, sem trajecto radicular típico, com diminuição da sensibilidade e força muscular no ombro afectado, sintomatologia agravada pelos movimentos. Referia também lipotímias, mialgias nos membros inferiores e artralgias dos punhos e interfalângicas.

Referenciada à consulta de Reumatologia pelo seu cardiologista, apresentava hipertensão arterial (HTA) e ausência de pulsos nos membros superiores.

Analticamente, sem parâmetros de fase aguda inflamatória, nomeadamente VS e PCR normais, sem anemia ou leucocitose.

A radiografia do ombro direito foi normal, o ecocardiograma não apresentou alterações e o *ecodoppler* arterial revelou oclusão proximal das artérias subclávias, tendo as artérias axilares fluxo amplo.

Encontrava-se medicada com anti-hipertenso-

res, terapêutica hormonal de substituição, antiagregantes plaquetários, vasodilatadores, AINEs e prednisona na dose de 15mg/d.

Há um ano, por dor a nível dos gémeos à direita, tipo claudicação intermitente, realizou *ecodoppler* arterial dos membros inferiores, que revelou discreta doença arterial obliterante a nível do eixo femoropoplíteu direito.

No entanto, e com cerca de quatro anos de seguimento, tem havido melhoria clínica dos sintomas, o que permitiu reduzir ainda mais a dose de corticóides, sem necessidade de terapêutica citotóxica.

Terceiro Caso Clínico

Mulher de 67 anos, raça branca, que referiu episódios de astenia, adinamia, febre e poliartralgias, cerca de 30 anos antes. Em análises de rotina foram detectados anemia e VS elevada, não se tendo apurado a causa.

Cerca de 15 anos mais tarde iniciou um quadro de queixas álgicas músculo-esqueléticas generalizadas e 5 anos depois foi detectada ausência de pulsos nos membros superiores, ficando interna-da para investigação.

Ao exame objectivo, destacava-se rigidez da cintura escapular, pulsos não palpáveis nos membros superiores, livedo *reticularis* e fenómeno de Raynaud. As análises evidenciavam anemia microcítica e hipocrômica, VS e PCR elevadas, hiperfibrinogénemia e estudo imunológico negativo.

Realizou arteriografia que mostrou oclusão da artéria subclávia esquerda, após a emergência da artéria vertebral, estenose da origem da artéria vertebral esquerda, oclusão da artéria axilar direita, com repermeabilização a jusante por ramos escapulares, estenose da aorta abdominal infra-renal e permeabilidade mantida nos ramos viscerais da aorta. O ecocardiograma revelou pequeno derrame pericárdico.

Confirmado o diagnóstico de Arterite de Takayasu, foi medicada com prednisona, 1mg/Kg/d.

Em poucos dias reduziu-se a dose de corticóides para metade por a doente não suportar os seus efeitos adversos (síndrome cushingóide) e introduziu-se azatioprina na dose de 75mg/d.

Durante os 9 anos de seguimento em consulta a doente referiu lipotímias e episódios de vertigem e perturbação da visão, detectando-se franca diminuição da acuidade visual no olho direito. Realizou

arteriografias seriadas para avaliação da evolução da doença, tendo necessitado, cerca de 2 anos após o diagnóstico da doença, de *bypass* carótido-axiloumeral esquerdo, por oclusão da artéria subclávia esquerda.

Actualmente está medicada com deflazacort 9mg/d e azatioprina na mesma dose, mantendo queixas álgicas politópicas.

Quarto Caso Clínico

Doente de 69 anos, raça branca, sexo feminino, com queixas de claudicação intermitente dos membros superiores, mialgias a nível dos gêmeos e edema bilateral dos membros inferiores, cerca de 15 anos antes, não se recordando de outra sintomatologia prévia, além de HTA.

Realizou arteriografia e foi submetida a cirurgia de *bypass* aorto-bifemoral há 9 anos por insuficiência arterial dos membros inferiores, efectuando biópsia da artéria. Confirmou-se o diagnóstico de Arterite de Takayasu tipo II, sendo referenciada à consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

Nesta altura, apresentava dor no ombro direito, com irradiação para a mão, que se encontrava edemaciada, mas sem dor ou impotência funcional. Do restante exame objectivo constavam obesidade, diferença na TA sistólica entre os dois membros superiores de 60mmHg, diminuição do pulso radial esquerdo, com pulsações simétricas mas de menor intensidade, predomínio de S2 à auscultação cardíaca, sem sopros. Analiticamente, não apresentava parâmetros de doença activa. O ecocardiograma era normal e a cintigrafia osteoarticular mostrou acidentalmente ausência de visualização de rim esquerdo. Completou o estudo com ecografia renal que revelou rim esquerdo atrofico.

Foi medicada com terapêutica anti-hipertensora, vasodilatadora e anti-agregante plaquetária, não necessitando de corticóides.

Nos anos que se seguiram, a doente necessitou de vários internamentos, um por suspeita de enfarte agudo do miocárdio, que não se confirmou, outro por crise hipertensiva e há 2 anos por isquemia crítica do membro inferior direito, verificando-se por arteriografia, estenose da anastomose protésico-femoral profunda direita, que exigiu cirurgia de *bypass* pré-estenose.

Nos últimos meses, verificou-se degradação progressiva da função renal, colocando-se a hipó-

tese de glomerulonefrite associada à doença de base, sendo reinternada e medicada com anti-hipertensores não pertencentes à classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, prednisona 20mg/d e azatioprina 50mg/d. A doença manteve-se refractária ao tratamento, com progressivo agravamento da função renal, embora não necessitando, ainda, de hemodiálise.

Discussão

Estudámos retrospectivamente quatro casos clínicos de Arterite ou Doença de Takayasu, observados na consulta de reumatologia do Hospital de Santa Maria, com seguimento entre dois e nove anos.

O diagnóstico de Arterite de Takayasu baseou-se nos dados clínicos sugestivos de isquemia vascular, achado de sopros, diminuição dos pulsos e estudo angiográfico³.

Em relação aos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* 1990, verificámos que os casos descritos cumpriam os parâmetros exigidos para o diagnóstico de Doença de Takayasu⁶.

Todos os doentes estudados eram mulheres, o que está de acordo com o predomínio feminino relatado na literatura³, variando a idade de início dos sintomas entre os 7 e os 56 anos². Três eram da raça caucasiana e uma da raça negra.

O espectro variado de apresentação e actividade da doença e a sua forma de progressão podem dificultar o diagnóstico e adiar o seu estabelecimento.

Considerámos critérios de actividade da doença a existência de febre ou mialgias e artralguas sem causa identificada, elevação da VSG, claudicação, diminuição/ausência de pulsos, sopros, dor vascular e lesões angiográficas típicas².

Em três das doentes o intervalo que mediou entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico foi inferior a 3 anos, mas na outra doente foi de cerca de 20 anos. Os diagnósticos iniciais/provisórios foram de Artrite Idiopática Juvenil no primeiro caso, de Polimialgia Reumática no terceiro e de HTA essencial no quarto. No segundo caso o diagnóstico de suspeição foi a própria Arterite de Takayasu.

Das quatro doentes, duas (casos 1 e 3) apresentaram alterações sistémicas como manifestação inicial da arterite, tendo sido os sintomas dos outros dois casos resultantes das fases inflamatória

Quadro I. Manifestações Clínicas da Arterite de Takayasu, nos 4 Casos Clínicos Descritos

Manifestações	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Febre	+	-	+	-
Astenia/ anorexia	+	-	+	-
Mialgias/ artralguas	+	+	+	+
Claudicação	-	+	-	+
HTA	-	+	-	+
Angina	-	-	-	+
Tonturas/ lipotímia	-	+	-	+
Fenómeno de Raynaud	-	-	+	-
Livedo reticularis	-	-	+	-
Perturbações visuais	-	-	+	-
Sinovite	+	-	+	-
Pulsos diminuídos/ausentes	+	+	+	+
Sopros	+	-	-	-
Glomerulonefrite	-	-	-	+

e/ou fibrótica.

Os sintomas vasculares isquémicos, marca característica da doença, manifestaram-se nas quatro doentes.

Todas tinham doença da aorta e seus ramos, não tendo sido encontrados aneurismas ou calcificações, enquadrando-se segundo a topografia da lesão observada na arteriografia inicial, de acordo com a classificação de Nakao e Ueno em tipo I os dois primeiros casos, tipo II o quarto caso e tipo III o terceiro caso^{8,9}.

Do ponto de vista laboratorial, durante a fase sistémica da doença, nos primeiro e terceiro casos evidenciou-se um quadro biológico inflamatório inespecífico, caracterizado por anemia ligeira microcítica e hipocrómica, leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação globular (superior a 100 na primeira hora), proteína C reactiva positiva, hiperfibrinogénemia e aumento das α_2 e γ -globulinas.

Nas 4 doentes descritos a velocidade de sedimentação globular foi alta sempre que se encontraram na fase activa da doença e normalizou nas fases de remissão; de qualquer modo, não nos parece ser um marcador consistente do curso da doença nem do sucesso terapêutico^{10,11}, embora haja autores que correlacionam a mesma com o controlo da doença².

A Ultrassonografia¹², a Tomografia Computorizada¹³ e a Ressonância Magnética¹⁴ têm vindo a ter um valor crescente na caracterização e avaliação

da doença, no entanto, no estudo evolutivo dos doentes, o papel crucial ainda pertence à arteriografia que deve ser repetida para avaliar a progressão das lesões vasculares, o que sucedeu nos casos 3 e 4. Estudos recentes apontam para a possibilidade da Ressonância Magnética Angiográfica (MRA) e a própria Ressonância Magnética (MRI) poderem substituir a clássica angiografia¹⁴.

Devido à Arterite de Takayasu ser uma doença crónica e com história natural muito variável, a eficácia do tratamento é, por vezes, difícil de avaliar¹⁵.

O suporte principal do tratamento consiste em corticosteróides por via oral que, por regra, melhoram a sintomatologia, con-

seguem o retorno dos pulsos ausentes e retardam a doença vascular, sendo o índice de sucesso variável e relacionado directamente com a fase e a gravidade da doença.

As quatro doentes necessitaram de corticóides nalguma fase da doença, com dose inicial de referência de prednisona de 1mg/Kg/d^{2,3,9,10}.

No caso mais favorável, o segundo, medicado exclusivamente com prednisona em dose baixa, houve melhoria sintomática, mantida ao longo dos 4 anos de evolução. No entanto, por persistência das manifestações sistémicas, por intolerância à corticoidoterapia ou por insuficiência vascular progressiva, os outros três casos necessitaram de terapêutica adicional com citotóxicos (metotrexato ou azatioprina), com diferentes resultados^{4,8,16}.

No primeiro caso, houve resposta satisfatória, no terceiro, um controlo menos efectivo, mas com progressão aparentemente retardada da doença e no quarto, agravamento progressivo das manifestações sistémicas e da insuficiência vascular, nomeadamente dos membros inferiores e artérias renais sem resposta adequada ao tratamento combinado de corticóide e azatioprina.

Neste último caso, a doente apresentava HTA grave, envolvimento cardíaco¹⁷ e degradação funcional, factores de mau prognóstico conhecidos⁴. As outras três doentes com seguimento de 2, 4 e 9 anos e com resposta favorável à terapêutica não apresentaram qualquer factor associado a maior morbilidade e mortalidade¹⁸⁻²¹.

Foi realizada cirurgia vascular em alguma fase da Arterite de Takayasu activa^{3,22,23} nos casos terceiro e quarto por oclusão arterial aguda, no intuito de repor a hemodinâmica do território afectado e, ainda nesta última doente, para melhorar a disfunção isquémica consequência da estenose da artéria renal.

Em síntese, queremos salientar a dificuldade real no estabelecimento do diagnóstico, as limitações na avaliação da actividade da doença, e o facto das opções terapêuticas actuais não estarem isentas de riscos e efeitos colaterais, sendo só paliativas na maioria dos doentes. Não podemos esquecer também que podem fracassar na prevenção de recidivas e que outras alternativas de tratamento ainda estão em fase de investigação²⁴.

Como já realçámos, os exames imagiológicos menos invasivos e com resolução suficiente devem ser implementados para o estudo e avaliação do envolvimento vascular e da evolução da doença.

São também precisos marcadores específicos da actividade da Arterite de Takayasu que nos guiem no tratamento médico e cirúrgico^{11,25}.

Referências Bibliografia

- Rizzi R, Bruno S, Stellaci C, Dammacco R. Takayasu's arteritis: a cell-mediated large-vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res* 1999;29:8-13.
- Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu's arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99.
- Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V. Arteritis de Células Gigantes. Polimialgia reumática. *Enfermedad de Takayasu*, in: Ruiz AA, ed. *Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas*. Madrid: Panamericana, 2000: 359-361.
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rotten M, Sheller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu's arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):578-82.
- Shelhamer JH, Volkman DJ, Parillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-126.
- Arend W.P., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Takayasu's Arteritis. *Arthritis Rheum*. 33:1129-1990.
- Bonhorst D. Um novo caso de Doença de Takayasu. *Bol. Soc. Port. Card.*, XII:263, 1974.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano JM, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-929.
- Nakao K, Ikeda M, Kimata S, Niitani h, Niyahara M. Takayasu's arteritis. Clinical report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. *Circulation*. 1967;35:1141-55.
- Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marchushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93:94-103.
- Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998;66:191-195.
- Raninen RO, Kupari MM, Pamilo MS et al. Ultrasonography in the quantification of arterial involvement in Takayasu's arteritis. *Scand J Rheum* 2000;29 (1):56-61.
- Zlatkin S, Aamar S, Specter G et al. Takayasu's arteritis identified by computerized tomography: revealing the submerged portion of the iceberg? *Isr Med Assoc J* 1999;1(4):245-249.
- Choe YH, Kim DK, Koh EM, Do YS, Lee WR. Takayasu arteritis: diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(5):751-757.
- Gómez MR, Dominguez AW. Vasculitis. in: Molina JT, ed. *Tratado Iberoamericano de Reumatología*. Madrid: Global Solution System S.L., 1999:331-332.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660.
- Abid-Allah M, Fadouach S, Chraïbi N, Mahadji BA. Cardiac manifestations of Takayasu's arteritis: a propos of 5 cases. *Rev Med Interne* 1999;20(6):476-482.
- Fraga A, Mintz G, Valle L, Flores-Izquierdo G. Takayasu's arteritis: Frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with adrenocorticosteroids (12 patients). *Arthritis Rheum* 1972;115:617.
- Ishikawa K. Survival and morbidity and diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Am J Cardiol* 1981;47:1026.
- Lie JT. Pathology of isolated nonclassical and catastrophic manifestations of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66:11-21.
- Ishikawa K. Patterns of symptoms and prognosis in occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1041-1046.
- Dinis da Gama A, Sousa JÁ. Doença de Takayasu. In: *Serv Cir Vasc HSM*. Lisboa 1997.
- Giordano JM, Leavitt RY, Hoffman G, Fauci AS. Experience with surgical treatment for Takayasu's disease. *Surgery* 1991;109:252-258.
- Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130(5):422-426.
- Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu's arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999;100(1):55-60.

Endereço para correspondência:

Graça Sequeira
Praceta Gil Vicente, nº 2, 6º dto
2790-080 Carnaxide
Telef.: 214172295/ 962759084
Email: graca.sequeira@clix.pt



**NÃO ESQUECER O
RADIOGRAMA DE TÓRAX!**

Paulo Clemente Coelho

Instituto Português de Reumatologia

NÃO ESQUECER O RADIOGRAMA DE TÓRAX!

Paulo Clemente Coelho*

Doente do sexo masculino, 45 anos de idade, raça caucásica, consultor, enviado à Consulta de Reumatologia devido a poliartralgias de ritmo inflamatório envolvendo grandes e pequenas articulações, sem aparentes sinais inflamatórios acompanhantes. Eram referidas ainda, mialgias, cansaço, humor depressivo e irritabilidade fácil. O doente era portador de análises de rotina e de avaliação analítica auto-imune extensa que não apresentavam alterações. Foram presentes também radiogramas das articulações dolorosas que eram normais. Para completar a avaliação complementar de diagnóstico foi pedido um radiograma de Tórax (Figura 1) que revelou a presença de ingurgitamento hilar bilateral, que mais tarde se comprovou, por TAC torácica, ser de origem adenopática. A biópsia de pequenas lesões cutâneo-mucosas revelou a presença de granulomas sarcóides, tendo sido feito o diagnóstico de Sarcoidose e enviado o doente para avaliação pneumológica em consulta de especialidade.

Este caso evidencia a importância do radiograma de tórax na abordagem diagnóstica a um doente com artralguas/artrite de causa não explicada^{1,2,3,4}.

Referências Bibliográficas

1. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoid arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20(2):95-103.
2. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, Breedveld FC, Hazes JM. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):499-504.
3. Chiles C. Imaging features of thoracic sarcoidosis. *Semin Roentgenol.* 2002;37(1):82-93.
4. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, Fishback NE. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995;15(2):421-37.

Endereço para correspondência:

Apartado 9827
1911 LISBOA CODEX – PORTUGAL
e-mail: paulojccoelho@mail.telepac.pt



Figura 1.

*Reumatologista
Instituto Português de Reumatologia, Lisboa, Portugal

■ **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:

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

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

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biênio 2005-2006):

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

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 enviado em formato digital

(e-mail ou CD), a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 c, em Word for Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, poderão ser enviados os originais em papel ou *slide*.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

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

- Palavras-chave

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

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

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

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

Seguem-se alguns **exemplos** de como devem

constar os vários tipos de referências:

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. 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 10x15 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 2005-2006):

Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular Edifício Egas Moniz, Faculdade de Medicina de Lisboa Av. Professor Egas Moniz 1649-028 Lisboa E-mail: jefonseca@netcabo.pt
--

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 (see form below).

Text should be sent in digital support (e-mail or CD), typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file. Alternatively, they can be sent as printed proof or slide.

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 AE. 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: _____