



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7,50 €

Vol 31 • Nº 4
Outubro/Dezembro 2006

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

Carlos Ramalheira	José Carlos Romeu
Helena Canhão	Maria José Santos
Henrique Barros	Paulo Nicola
Joaquim Ferreira	Teresa Carvalho
José António Pereira da Silva	

SECRETÁRIA EDITORIAL

Isabel Labisa

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alfonse Masi (E.U.A.)	Joseph Smolen (Áustria)
António Lopes Vaz (Portugal)	Juan Gomez-Reino (Espanha)
Auli Toivanen (Finlândia)	Marcos Bosi Ferraz (Brasil)
Dafna Gladman (Canada)	Maria Odete Hilário (Brasil)
David Isenberg (Reino Unido)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
Eliseo Pascual (Espanha)	Maurizio Cutolo (Itália)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Maxime Dougados (França)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Michele Petri (E.U.A.)
Jaime C. Branco (Portugal)	Michele Revel (França)
Francisco Airton da Rocha (Brasil)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Gerd Burmester (Alemanha)	Rashid Luqmani (Reino Unido)
Hasan Yazici (Turquia)	Patricia Woo (Reino Unido)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Piet van Riel (Holanda)
JCW Edwards (Reino Unido)	Thore Kvien (Noruega)
J. Dequeker (Bélgica)	Yrjö Kontinen (Finlândia)
Joachim Kalden (Alemanha)	

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: 7,50 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 266-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

ORGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2006-2008

DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Augusto Faustino
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu
Vice-Presidente	Prof. Dr. João Eurico Fonseca
Sec. Geral	Dr. Luís Maurício Santos
Sec. Geral Adjunto	Dr. ^a Maria José Santos
Tesoureiro	Dr. ^a Helena Canhão
Vogal Região Norte	Dr. Armando Filipe Brandão
Vogal Região Centro	Dr. ^a Anabela Barcelos Figueiredo
Vogal Região Sul	Dr. ^a Ana Assunção Teixeira
Vogal Ilhas	Dr. Herberto Jesus

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Domingos Araújo
Secretário	Dr. ^a Paula Valente de Oliveira
Vogal	Dr. ^a Ana Cristina Cordeiro

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. Armando Malcata
Relator	Dr. ^a Cláudia Margarida Cruz
Vogal	Dr. ^a Cândida Almeida Silva

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Rui André Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- Acta Reumatológica Portuguesa: novos horizontes** 289
Acta Reumatológica Portuguesa: new horizons
João Eurico Fonseca, Maria José Santos

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Anexina-I: 2º mensageiro das acções anti-inflamatórias dos glucocorticóides** 293
Annexin-I: 2nd messenger of the anti-inflammatory actions of glucocorticóides
Margarida Castro-Caldas

Neste trabalho é efectuada uma revisão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na síntese e secreção da anexina-I em vários tipos de células, em resposta à exposição a glucocorticóides. São discutidas potenciais aplicações terapêuticas deste novo conceito.

- Manifestações Reumáticas e Neoplasia** 305
Rheumatic manifestations and neoplasms

Gorete Jesus, Anabela Barcelos, Clarinda Neves, Jorge Crespo

Neste artigo são revistas as manifestações reumáticas mais frequentemente associadas a neoplasias, as características que devem fazer suspeitar da existência de neoplasia oculta, o seu valor diagnóstico precoce e as implicações prognósticas nesta entidade nosológica.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Ceruloplasmina linfocitária e Doença de Behçet** 323
Lymphocyte ceruloplasmin and Behçet's disease

Rita Oliveira, João Banha, Fátima Martins, Dina Pereira, Filipe Barcelos, Ana Teixeira, José Vaz Patto, Luciana Costa

Os resultados deste estudo sugerem que a terapêutica com azatioprina induz um decréscimo da ceruloplasmina na superfície dos linfócitos CD3-CD56+ nos doentes com Doença de Behçet.

- Avaliação de hábitos alimentares e estilos de vida numa população portuguesa – factores de risco e de protecção para a osteoporose** 331
Eating habits and life styles in a Portuguese population – protective and risk factors for osteoporosis

Helena Canhão, João Eurico Fonseca, Mário Viana Queiroz

Neste trabalho foram identificados factores de risco para osteoporose (OP) em grupos populacionais susceptíveis de desenvolver OP. Estes resultados são relevantes para campanhas de prevenção da doença que deverão promover o aporte de cálcio, a prática de exercício e o combate ao consumo de tabaco.

SUMÁRIO / CONTENTS

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Acidente Vascular Cerebral Isquémico como apresentação dramática de Endocardite Infecçiosa: a importância da história clínica 341

Stroke as the dramatic presentation of infectious endocarditis: the importance of the clinical history

Ana Filipa Mourão, Ismênia Oliveira, Manuel Nisa Pinheiro, José Pimenta da Graça.

Os autores descrevem um caso clínico de endocardite infecciosa subaguda que foi diagnosticado quando surgiu afasia e hemiplegia de instalação súbita. Este quadro agudo foi precedido durante 4 meses por sintomas interpretados e tratados como polimialgia reumática.

Enteropatia erosiva em doente com poliartrite 349

Erosive enteropathy in a patient with a polyarthritis

Mónica Bogas, Maria do Carmo Afonso, Domingos Araújo

Os autores apresentam um caso paradigmático das dificuldades que podem surgir na avaliação de uma anemia associada a doença reumática inflamatória e discutem alguns aspectos da toxicidade dos anti-inflamatórios a nível intestinal.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Síndrome Unha-Patela 357

Nail patella syndrome

Maria João Saavedra, Armando Malcata

AGENDA 360

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 361

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA:
NOVOS HORIZONTES

João Eurico Fonseca,* Maria José Santos**

Durante os anos 60 o *Institute for Scientific Information* (ISI), actualmente designado por *Thomson Scientific*, criou o conceito de factor de impacto (FI) de uma publicação científica, como forma de avaliar a repercussão que os artigos publicados em determinada revista tinham sobre a comunidade científica. O interesse crescente do FI levou à criação do *Science Citation Index* (SCI) e mais tarde, a partir de 1975, à publicação do *Journal Citation Reports* (SCI).¹

O FI é uma medida do impacto dos conteúdos de uma revista no contexto das publicações científicas. O seu cálculo é realizado a partir de pelo menos 2 anos de indexação numa base de dados da *Thomson Scientific* (ou ISI, como por vezes continua a ser referida). Este período é necessário para permitir quantificar o número de citações, em determinado ano, noutras publicações presentes nessa base de dados, de artigos publicados nos dois anos precedentes na revista em avaliação. Este número de citações é depois dividido pelo número de artigos publicados na revista em avaliação durante o mesmo período de tempo. Por exemplo, o FI de uma revista em 2007 é igual ao número de citações em 2007 de artigos publicados em 2005 e 2006, a dividir pelo número de artigos publicados em 2005 e 2006.²

A importância do FI de uma revista cresceu muito na última década ao ponto de constituir um critério *major* na avaliação dos *curricula vitae* académicos, na avaliação dos centros de investigação e na selecção dos *Centres of Excellency in Rheumatology* da *European League Against Rheumatism* (EULAR). Claro que o FI tem limitações e pode ser artificialmente inflacionado. Os dois exemplos clássicos da potencial desvirtuação do FI são a existência de muitos artigos de revisão na publicação e a auto-referenciação (ou seja os artigos publicados referenciam sistematicamente artigos previamente publicados nessa mesma revista). A *Thom-*

son Scientific/ISI mantem uma vigilância sobre estes problemas revendo, particularmente, os casos em que a auto-referenciação excede os 20% do FI.

O FI não é calculado sobre todas as revistas existentes, nem sequer sobre todas as revistas indexadas no Pubmed/Medline. A *Thomson Scientific*/ISI tem seleccionadas para a sua base de dados 8.700 publicações sobre as quais emite anualmente o FI. Todos os anos são avaliadas cerca de 2.000 candidaturas de revistas (3 números consecutivos de cada revista) que pretendem ser incluídas na base de dados e apenas cerca de 10% são seleccionadas. Os critérios que orientam essa selecção são a qualidade formal e de conteúdo da revista e a representatividade internacional dos autores. Do ponto de vista formal é exigido que a revista respeite a periodicidade de publicação, cumpra as convenções editoriais internacionais, tenha títulos informativos, resumos com conteúdo claro, referências correctas e endereço de correspondência dos autores. Não é necessário que a língua Inglesa seja a única utilizada na revista, mas deverão existir títulos, palavras-chave e resumos em Inglês. São valorizadas as publicações que cubram nichos especializados do conhecimento ou que assegurem uma representatividade geográfica. A avaliação inclui ainda o passado de publicações dos autores e do corpo editorial.³

Devido ao apertado filtro de selecção de revistas para esta base de dados não existe nenhuma revista médica portuguesa com FI atribuído. A Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) cumpre todos os aspectos formais para se candidatar ao processo de selecção da *Thomson Scientific*/ISI. No entanto, o seu conteúdo sobrepõe-se a várias revistas da área da Reumatologia que publicam a um nível claramente de excelência. Será a qualidade suficiente para se justificar ouvir mais uma voz no panorama da Reumatologia? Será a representatividade geográfica, num contexto alargado, explorando as relações preferenciais Ibero-americanas, um factor relevante na decisão? Será que, se eventualmente seleccionada, a ARP viverá tolhida por um FI con-

*Editor-chefe da Acta Reumatológica Portuguesa 2005-2006

**Editora-chefe da Acta Reumatológica Portuguesa 2007-2008

frangedor? Para sabermos estas respostas teremos que continuar a dotar a ARP de ferramentas que a façam continuar a crescer em qualidade e representatividade. Se for seleccionada será sem dúvida extraordinário e se, nesse contexto, ficarmos com um FI muito baixo só teremos que trabalhar para o melhorar. Se não for seleccionada, será um ótimo pretexto para nos continuarmos a esforçar e equacionarmos novas estratégias para a ARP. Já assumimos esses riscos e já lançamos de novo os dados.

Referências

1. SCI® Journal Citation Reports®: a bibliometric analysis of science journals in the ISI® database. Philadelphia: Institute for Scientific Information, Inc.®, 1993.
2. <http://scientific.thomson.com/free/essays/journal-citationreports/impactfactor/>
3. <http://scientific.thomson.com/free/essays/selectionofmaterial/journalselection/>

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

27th European Workshop for Rheumatology Research

Itália, Florença
22-24 de Fevereiro de 2007

2007 EULAR Congress

Espanha, Barcelona
13-16 de Junho de 2007

**Limite de Envio de Resumos:
31 de Janeiro de 2007**

American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting

EUA, Boston
6-11 de Novembro de 2007

**Limite Previsível de Envio de Resumos:
início Maio de 2007**



**ANEXINA-1: 2^o MENSAGEIRO
DAS ACÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS
DOS GLUCOCORTICÓIDES**

Margarida Castro-Caldas

Secção Autónoma de Biotecnologia, Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; Unidade de Biologia
Molecular e Biopatologia Experimental, Centro de Patogénese
Molecular da Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

RESUMO

As hormonas glucocorticóides possuem importantes propriedades anti-inflamatórias, sendo utilizadas na clínica como terapêutica de uma série de patologias de carácter inflamatório e auto-imune. Um dos mecanismos mais bem estudados através do qual os glucocorticóides exercem grande parte das acções imunossupressoras envolve a indução da síntese e secreção da proteína mediadora e efectora anti-inflamatória anexina 1 (ANXA1). Neste trabalho efectuamos uma revisão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na síntese e secreção da ANXA1 em vários tipos de células, em resposta à exposição a glucocorticóides.

A ANXA1 foi originalmente identificada como uma proteína inibidora da actividade da enzima fosfolipase A2. Rapidamente, muitas outras funções foram atribuídas à ANXA1, sendo as mais relevantes directamente envolvidas na modulação da resposta inflamatória. Os resultados apresentados nesta pesquisa abrem novas perspectivas no sentido da execução de estudos farmacológicos que permitam a identificação da participação da ANXA1 em doenças de carácter inflamatório, designadamente a artrite reumatóide.

Palavras-Chave: Anexina-1; Glucocorticóides; Resposta Inflamatória; Artrite Reumatóide.

ABSTRACT

Glucocorticoids have important immunosuppressive properties, being used as anti-inflammatory therapeutic agents in a wide range of inflammatory and auto-immune pathologies. One of the best studied mechanisms by which glucocorticoids exert most of their anti-inflammatory actions involves the induction of the synthesis and the secretion of the mediator and effector protein annexin 1 (ANXA1). Here we review the molecular and cellular pathways involved on the glucocorticoid-induced synthesis and secretion of ANXA1 in a variety of cell types.

Since its discovery as an anti-phospholipase A2 protein, ANXA1 has come a long way to encompass a wide range of cellular effects, the most relevant ones being those that directly modulate the inflammatory response. The results presented in this review open the way to further pharmacological studies which will allow the identification of the role of ANXA1 in inflammatory pathologies, namely rheumatoid arthritis.

Key-Words: Annexin 1; Glucocorticoids; Inflammatory Response; Rheumatoid Arthritis.

ANEXINA-1: 2^o MENSAGEIRO DAS ACÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS DOS GLUCOCORTICÓIDES

Margarida Castro-Caldas*

Introdução

No desenvolvimento de um processo inflamatório, o mecanismo através do qual o organismo se defende contra agentes lesivos e repara o tecido danificado designa-se por resposta inflamatória. Durante a resposta inflamatória são activadas um conjunto de vias anti-inflamatórias que regulam e controlam essa resposta. Deste modo, o processo de controlo da inflamação resulta do balanço entre a actividade das vias pró-inflamatórias e os mediadores anti-inflamatórios que operam no sentido de iniciar, manter e finalmente resolver a reacção inflamatória.

As hormonas glucocorticóides (GCs) estão directamente envolvidas na resposta inflamatória, actuando através de uma multiplicidade de mecanismos que envolvem a inibição da actividade e/ou da expressão de mediadores pró-inflamatórios. A maioria dos efeitos imunossuppressores dos GCs ocorrem por intermédio de mediadores anti-inflamatórios, cuja síntese é induzida pelos próprios GCs. Entre as proteínas envolvidas nos efeitos dos GCs destaca-se em particular a anexina 1 (ANXA1), uma proteína mediadora endógena da maioria das acções anti-inflamatórias dos GCs.¹⁻³

Estrutura da anexina 1

A ANXA1 é uma proteína de 37 kDa da superfamília das anexinas, que inicialmente teve várias designações, de acordo com o tipo celular em que esta proteína foi identificada. Assim, as proteínas designadas por macrocortina,⁴ lipomodulina,⁴ renocortina,⁵ calpactina II,⁶ cromobindina IX⁷ e calcimedi-

na,⁸ que possuem propriedades físicas, funcionais e biológicas semelhantes entre si, actualmente estão todas incluídas na designação de lipocortina 1, ou ANXA1.^{5,9,10} A designação anexina deriva do termo «anexar» e exprime algumas das funções que estas proteínas exercem. Por exemplo, a ANXA1 facilita as interacções macromoleculares juntando domínios estruturais distintos através da sua ligação a fosfolípidos membranares.^{11,12}

A superfamília das anexinas é constituída, no mínimo, por 13 proteínas relativamente abundantes e estruturalmente semelhantes.¹³⁻¹⁵ Estas proteínas têm em comum a capacidade de ligação a fosfolípidos, um processo que ocorre de uma forma dependente de Ca²⁺.^{16,17} Contudo, apesar das semelhanças estruturais, as anexinas variam entre si relativamente a, pelo menos, duas propriedades: a concentração de Ca²⁺ necessária para a ligação aos fosfolípidos e a afinidade para os diferentes tipos de fosfolípidos.¹⁸ Portanto, os diversos tipos de anexinas diferem também relativamente à sua localização celular e à função biológica que desempenham.

Estruturalmente, as anexinas são constituídas por uma cauda, na proximidade da extremidade amina, que apresenta características variáveis de acordo com o tipo de proteína, e por uma região com maior grau de conservação entre os membros da família das anexinas, na proximidade da extremidade carboxílica¹⁹ (Figura 1). Esta última região contém quatro a oito repetições de uma sequência

Abreviaturas

ANXA1 – anexina-1; AR – artrite reumatóide; CRE – elemento de resposta para o AMPc; CREB – proteínas com afinidade para o elemento de resposta para o AMPc; Dex – dexametasona; GC – glucocorticóide; GR – receptor de glucocorticóide; GRE – elemento de resposta para glucocorticóides; IL – interleucina; iNOS – isoforma indutível da sintase do monóxido de azoto; NFIL-6 – proteínas com afinidade para o elemento de resposta para a IL-6; PLA2 – fosfolipase A2.

*Secção Autónoma de Biotecnologia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; Unidade de Biologia Molecular e Biopatologia Experimental, Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Bolsa que contribuiu para parte da realização do trabalho: atribuída pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (SFRH/BPD/14600/2003)

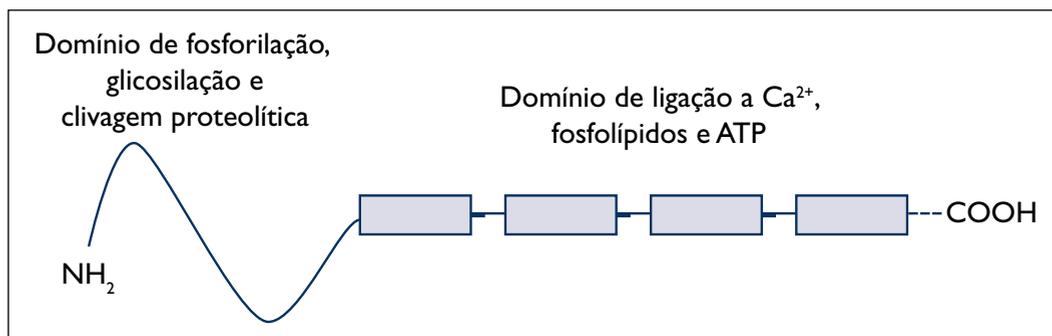


Figura 1. Representação esquemática da estrutura da ANXA1. A região da extremidade amina, contendo os locais de fosforilação, glicosilação e clivagem proteolítica, constitui a região reguladora da ANXA1. A região próxima da extremidade carboxilica contém quatro repetições de uma sequência de cerca de 70 aminoácidos, onde se encontram os locais de ligação a Ca^{2+} , fosfolípidos e ATP, e constitui a região conservada das proteínas da superfamília das anexinas. (Adaptado de 18).

de cerca de 70 aminoácidos, que constitui a estrutura primária comum de ligação ao Ca^{2+} , a fosfolípidos e também ao ATP.¹⁶ A região próxima da extremidade amina apresenta grande diversidade entre os vários elementos desta família de proteínas e contém os locais para a fosforilação, glicosilação, acção de peptidases e clivagem proteolítica selectiva.¹⁹⁻²¹ Este domínio consiste, portanto, na região reguladora da proteína, pois nele reside a especificidade das várias anexinas nas células.

A concentração intracelular de ANXA1 varia significativamente consoante o tipo de célula, constituindo normalmente 0,5% a 2% do total das proteínas da célula.^{16,22-24} No entanto, o conteúdo intracelular de ANXA1 é particularmente abundante, podendo atingir cerca de 4% das proteínas solúveis totais, nas células directamente envolvidas na resposta inflamatória, tais como os monócitos, os macrófagos e os neutrófilos do sangue periférico.^{25,26}

Expressão da anexina 1

A expressão da ANXA1, induzida por GCs endógenos tem sido estudada em diversos sistemas celulares *in vivo* e *in vitro*. Parecem ser particularmente sensíveis ao efeito dos GCs as células da microglia,²⁷ as células do sistema neuroendócrino²⁸ e principalmente os leucócitos do sangue periférico humano.^{25,26} À semelhança dos GCs endógenos, os GCs exógenos, nomeadamente a dexametasona (Dex), também induzem a expressão de ANXA1 (RNAm e proteína) em muitos tipos de células, tais como neutrófilos,^{29,30} monócitos,^{23,26} macrófagos^{25,31}

e linfócitos.³²

Embora a ANXA1 seja considerada uma proteína cuja síntese induzida depende maioritariamente de GCs, em alguns modelos celulares foi demonstrado que outros factores, além dos GCs, podem ser responsáveis pela indução da síntese de ANXA1.

A transcrição do gene que codifica a ANXA1 é regulada por dois sistemas: o constitutivo e o indutível.²⁴ A região de regulação constitutiva é importante para iniciar o processo de transcrição e para a manutenção da expressão basal, ou constitutiva, da ANXA1. *In vitro*, a expressão constitutiva da ANXA1 pode ser activada continuamente por factores presentes no soro.²⁴

O sistema de regulação indutível é bastante mais complexo. Estudos da região promotora do gene da ANXA1 indicam que este gene contém dois elementos de resposta para GCs («GC responsive element», GRE), o que poderá explicar, pelo menos em parte, o aumento da síntese de ANXA1 em resposta a GCs.^{24,33,34} Efectivamente, vários trabalhos demonstram que a síntese de ANXA1, induzida pelos GCs, é mediada por mecanismos que dependem da ligação do complexo GC-Receptor de GC (GR) ao DNA, com consequente aumento da transcrição do gene que codifica a ANXA1.^{23,33,35,36} No entanto, o envolvimento dos GREs presentes no promotor do gene que codifica a ANXA1 na síntese de ANXA1 induzida por GCs, é ainda discutível. Por exemplo, em modelos *in vitro* utilizando as células A431 e JEG3, não se verificou a ligação do complexo GC-GR ao GRE,^{34,37} enquanto que nas células A549 a deleção da região contendo os GREs não alterou a resposta aos GCs.²⁴ Estas observa-

ções levaram alguns autores a sugerir que os GREs presentes no gene que codifica a ANXA1 são não-funcionais.

Em conjunto, estas observações indicam que, se em alguns casos o aumento da síntese de ANXA1, em resposta aos GCs, se processa por mecanismos mediados pela ligação do complexo GC-GR a GREs, noutros casos, a regulação da transcrição do gene da ANXA1 pelos GCs terá de envolver mecanismos moleculares alternativos. Efectivamente, foi demonstrado que o gene que codifica a ANXA1 contém no seu promotor outras regiões reguladoras, para além dos GREs. Por exemplo, o gene da ANXA1 contém um elemento de resposta para o AMPc («cAMP responsive element», CRE) para o qual tem afinidade uma família de proteínas que funciona como factor de transcrição («cAMP responsive element-binding protein», CREB),³⁴ e outra região regulada pelo factor de transcrição com afinidade para o elemento de resposta para a IL-6 («nuclear factor-IL-6», NFIL-6).²⁴ Em concordância com estas observações, verificou-se que os GCs podem induzir o aumento da síntese da ANXA1 por mecanismos envolvendo uma interferência, directa ou indirecta, com a actividade dos factores de transcrição CREB e NFIL-6.^{24,34,38}

Deste modo, os mecanismos envolvidos na indução da síntese de ANXA1 pelos GCs são complexos. Aparentemente, em alguns tipos de células, esses mecanismos são regulados pela ligação do complexo GC-GR aos GREs presentes na região promotora do gene da ANXA1. Em alternativa, os GCs podem activar, directa ou indirectamente, outros factores de transcrição, designadamente o CREB e o NFIL-6, que regulam, eles próprios, a expressão do gene da ANXA1.

Secreção da anexina 1

O processo de exportação celular da ANXA1, em resposta a GCs, também designado por externalização ou secreção, é relativamente rápido, e é normalmente seguido pela síntese *de novo* da proteína, o que permite manter os níveis basais do conteúdo intracelular de ANXA1.^{2,39,40} No entanto, na presença continuada de GCs ocorrem os processos de secreção e de síntese da ANXA1 em paralelo e, conseqüentemente, uma parte da ANXA1 sintetizada *de novo* é exportada para o espaço extracelular.⁴¹

O mecanismo pelo qual a ANXA1 é segregada,

em resposta aos GCs, ainda não foi totalmente esclarecido. A ANXA1, ao contrário da maioria das proteínas segregadas, não possui a sequência sinal hidrofóbica, constituída por 13 a 30 aminoácidos, e responsável pelo direccionamento das proteínas para o retículo endoplasmático.⁴² Além disso, alguns estudos demonstraram que a inibição da via clássica de secreção de proteínas, com inibidores farmacológicos específicos, não impediu a secreção da ANXA1.^{40,42,43} Desta forma, pensa-se que seja improvável que a ANXA1 entre no sistema retículo endoplasmático-aparelho de Golgi para ser libertada pela via clássica de secreção vesicular.

Várias vias alternativas à via clássica de secreção de proteínas foram propostas para explicar a secreção da ANXA1 com base nos resultados obtidos em diferentes modelos celulares.^{2,40,43} No entanto, apesar das vias alternativas propostas terem sido identificadas e caracterizadas, ainda não existe um consenso, uma vez que parece haver grande variabilidade na via intracelular de secreção utilizada pela ANXA1. Esta variabilidade não permitiu que se identificasse ainda o mecanismo geral utilizado pela ANXA1 no decorrer do seu processo de externalização.

Está, no entanto, bem definido que a secreção da ANXA1 constitui um passo fundamental para o desempenho da sua acção anti-inflamatória, pois permite que a proteína se ligue, de forma autócrina ou parácrina, a receptores específicos localizados na face externa da membrana plasmática das células alvo.^{2,28,41}

A expressão de receptores específicos para a ANXA1 é particularmente abundante na membrana plasmática de macrófagos,³⁶ monócitos e neutrófilos.^{14,36,41,44}

Desta forma, embora a ANXA1 seja fundamentalmente uma proteína reguladora de processos intracelulares, a capacidade das células para segregarem a proteína para o meio extracelular, faz com que a ANXA1 extracelular desempenhe também importantes funções biológicas. De facto, numerosos estudos mostram que algumas das acções anti-inflamatórias dos GCs se desencadeiam quando a ANXA1 se encontra ligada a receptores membranares, o que ocorre após a proteína ter sido libertada em resposta aos GCs.^{1,42,45} A importância da ligação ANXA1-receptor como uma etapa crítica e fundamental para a concretização de grande parte das acções biológicas da ANXA1 é demonstrada pelas seguintes evidências: *i*) a administração de anticorpos específicos anti-ANXA1,

para os quais a membrana plasmática é impermeável, resultou na inibição de alguns dos efeitos anti-inflamatórios dos GCs³¹; *ii*) a administração de ANXA1 inactivada, por alteração da sua conformação tri-dimensional, impediu a actividade biológica da ANXA1 endógena extracelular, uma vez que a proteína inactivada competiu com a proteína endógena para a ligação ao receptor⁴⁶; *iii*) a administração de derivados peptídicos com uma extremidade amina idêntica à da ANXA1, que também não possuem a capacidade de atravessar a membrana plasmática, resultou na activação de funções anti-inflamatórias equivalentes às da ANXA1 endógena.⁴²

Funções celulares da anexina 1

A ANXA1 é uma proteína com funções biológicas de carácter fundamentalmente anti-inflamatório. Além disso, uma vez que os GCs induzem a síntese

e secreção da ANXA1 na maioria das células, esta proteína é considerada a principal mediadora, ou efectora, das acções anti-inflamatórias das hormonas GCs endógenas e dos GCs exógenos, particularmente a Dex.

Inicialmente, a ANXA1 foi descrita como a proteína responsável pela inibição da actividade da enzima fosfolipase A₂ (PLA₂), após o tratamento das células com GCs.^{30,47,48} A inibição da actividade da PLA₂, concretamente da cPLA₂ por interacção proteína-proteína, constitui um mecanismo anti-inflamatório crucial, pois tem como consequência a inibição da libertação dos mediadores pró-inflamatórios, prostaglandinas, leucotrienos e factor de agregação plaquetar.¹⁹

Posteriormente, numerosos estudos têm vindo a demonstrar que a ANXA1 está envolvida, como proteína efectora, em muitas outras acções anti-inflamatórias dos GCs (Figura 2). Na resposta inflamatória, destaca-se o papel da ANXA1 na inibição do processo de transmigração dos leucócitos

polimorfonucleares através da camada de células endoteliais,^{15,49,50} bem como na inibição da migração destas células para locais de inflamação,⁵¹ em parte, através de mecanismos que envolvem a inibição da molécula de adesão celular, CAM («cellular adhesion molecule»).⁵² Os efeitos dos GCs na inibição da síntese de mediadores inflamatórios, tais como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, bem como na inibição da expressão das enzimas ciclo-oxigenase 2 e isoforma indutível da sintase do monóxido de azoto (iNOS) também são mediados pela ANXA1.^{41,53,54}

Além disso, a ANXA1 está também envolvida na estimulação da libertação de IL-10, na activação de receptores do peptídeo formilo e de receptores de lipoxina A₄, na indução da apoptose de células inflamatórias bem como na remoção de células e corpos apoptóticos.⁵⁵

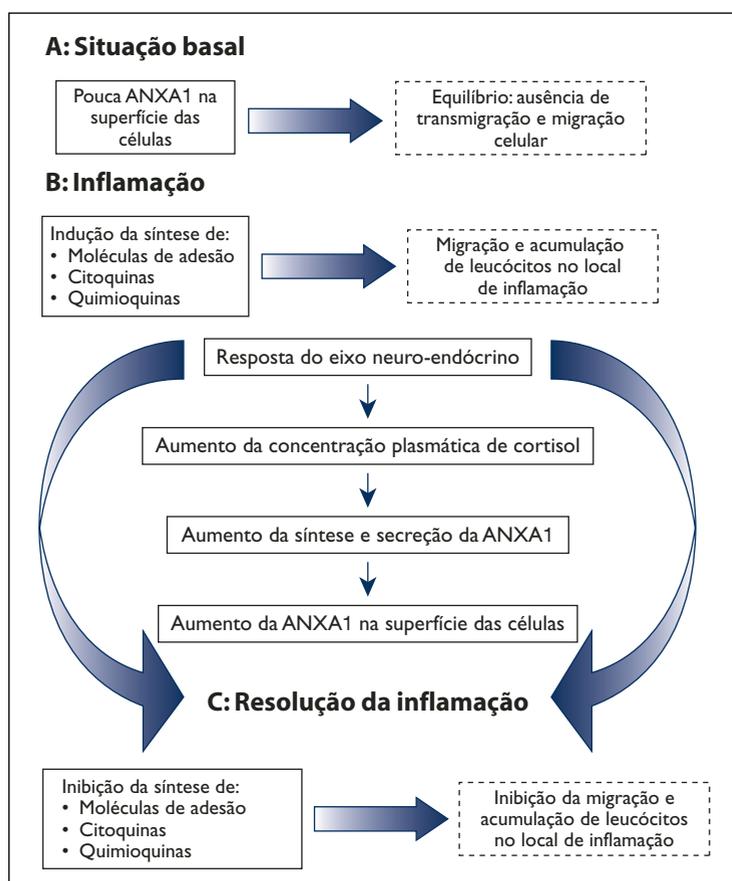


Figura 2. Representação esquemática de um modelo de regulação da resposta inflamatória envolvendo a ANXA1. (Adaptado de 44 e 51).

Relevância clínica da anexina 1

A artrite reumatóide (AR) é a doença mais bem estudada, no que respeita ao potencial envolvimento da AN-

XA1 na modulação de condições fisiológicas humanas. Por exemplo, ensaios em modelos animais de artrite experimental demonstraram que a sequência peptídica da extremidade amina da ANXA1 mimetizou as acções anti-inflamatórias dos GCs,^{56,57} e que, por outro lado, anticorpos anti-ANXA1 exacerbaram a doença.^{41,45,58} Adicionalmente, nos modelos referidos, a ANXA1 mostrou-se essencial e necessária para o efeito anti-inflamatório da Dex, uma vez que a neutralização da ANXA1 inibiu os efeitos deste GC sintético.^{41,56,57}

No entanto, a hipótese de que a ANXA1 medeia as acções anti-inflamatórias dos GCs na AR surgiu após a detecção da proteína e dos seus receptores em sinoviócitos e em leucócitos de doentes com AR.⁵⁹⁻⁶¹ Nestas células de doentes com AR verificou-se uma diminuição muito significativa da expressão da ANXA1 a nível do RNAm e da proteína, bem como a depleção de um número significativo de receptores para ANXA1, relativamente aos valores encontrados em indivíduos controlo.^{26,57,62} Estas observações, em conjunto com resultados de estudos em que foram identificados auto-anticorpos anti-ANXA1 em doentes com AR resistente a GCs^{26,58} vieram revelar um papel preponderante da ANXA1 no desenvolvimento da AR. Apesar dos mecanismos subjacentes ao papel da ANXA1 no desenvolvimento da AR serem ainda em parte desconhecidos, os dados da literatura disponíveis até à data indicam que a ANXA1 funciona como um importante mensageiro secundário dos GCs cuja função biológica se encontra largamente alterada neste tipo de patologia. Além disso, resultados obtidos a partir de estudos *in vitro* realizados pelo nosso grupo mostraram, pela primeira vez, que a hormona sexual feminina 17 β -Estradiol em concentrações supra-fisiológicas, tais como as encontradas na gravidez, induz eficazmente a secreção e a síntese *de novo* da ANXA1.⁶³ Em concentrações plasmáticas na ordem micromolar, o 17 β -Estradiol tem a capacidade de inibir um conjunto de processos inflamatórios, através de efeitos biológicos semelhantes a alguns efeitos dos GCs que se sabe serem mediados pela ANXA1^{13,41,64,65}. Assim, os nossos resultados sugerem que, para além de mediar alguns dos efeitos dos GCs, a ANXA1 poderá também *in vivo* mediar certas acções anti-inflamatórias do 17 β -Estradiol. Dada a importância assumida pela ANXA1 no desenvolvimento da AR, estes dados poderão, em parte, explicar as flutuações da sintomatologia da doença de acordo com alterações da concentração hormonal.⁶⁵⁻⁶⁷

A eficácia dos efeitos anti-inflamatórios e immunossuppressores dos GCs no tratamento de patologias, tais como a AR, sugere que um avanço significativo, nos próximos anos, seria o desenvolvimento de moléculas mais selectivas que as actuais, com menor toxicidade associada a efeitos pleiotrópicos secundários. Assim, o desenvolvimento de novos GCs que exerçam menos efeitos secundários depende directamente de um esclarecimento mais aprofundado do mecanismo molecular de acção dos GCs e dos factores associados à resistência a GCs.

A toxicidade associada aos efeitos secundários dos GCs aparentemente envolve mecanismos moleculares distintos dos que estão implicados nos efeitos imunomoduladores. Provavelmente, o principal mecanismo através do qual os GCs exercem as suas acções anti-inflamatórias envolve a inibição da expressão génica (transrepressão). Por outro lado, a transactivação induzida pelos GCs poderá mediar os efeitos secundários indesejados destas moléculas.^{68,69} No entanto, há que salientar que esta dicotomia não é linear, uma vez que a expressão da ANXA1, bem como de outros mediadores com papel claramente anti-inflamatório, é regulada positivamente na presença de GCs. Por este motivo, apesar dos avanços científicos alcançados, é ainda prematuro sugerir que os efeitos terapêuticos e os efeitos secundários dos GCs são mediados por mecanismos moleculares distintos e que é possível desenhar um ligando que induza apenas os efeitos desejados. Assim a aposta está no desenvolvimento de ligandos sintéticos que activem maioritariamente as vias imunomoduladoras. Tais fármacos deverão mimetizar os efeitos benéficos dos GCs naturais minimizando os efeitos pleiotrópicos indesejados.

Paralelamente, a resistência a GCs é um problema significativo no tratamento de doenças inflamatórias. Estudos recentes indicam que a resistência à terapêutica com GCs de pacientes com AR poderá estar correlacionada com elevados níveis de expressão de GR β ,⁷⁰ uma menor expressão de GR α ⁷⁰ e/ou um aumento da fosforilação do GR⁷¹ e consequente inibição da sinalização induzida por GCs endógenos e exógenos. Curiosamente, auto-anticorpos anti-ANXA1 ocorrem naturalmente em pacientes com doenças inflamatórias crónicas tais como a AR, e este fenómeno tem sido considerado também como um tipo de resistência a GCs.⁵⁸

Tendo em consideração estes factos, o tratamento eficaz de doenças inflamatórias como a AR

poderá ser assegurado por mediadores a jusante, com eventual diminuição dos efeitos secundários indesejados. Neste contexto, a administração de análogos da ANXA1, bem como a manipulação da expressão da ANXA1, poder-se-ão revelar importantes estratégias no tratamento da AR, bem como de outras doenças inflamatórias. A importância da ANXA1 como mediadora dos GCs em doenças inflamatórias é corroborada por ensaios *in vivo* que demonstraram que a adição de ANXA1 exógena exerce efeitos antipiréticos, anti-isquémicos e inibe a migração de células do sangue periférico e a expressão da iNOS.⁷² Além disso, tendo em consideração que parte do tratamento de doenças inflamatórias envolve a inibição das vias da lipoxigenase e ciclooxigenase, estudos efectuados *in vitro* indicam que a adição de ANXA1 exógena inibe eficazmente a actividade da PLA₂, possuindo por si só uma potente actividade anti-inflamatória.⁷³ Finalmente, murganhos de uma linhagem com deleção do gene da ANXA1 (ANXA1^{-/-}), que consequentemente não expressam a ANXA1 endógena, apresentam elevados níveis basais de actividade da PLA₂, uma resposta inflamatória exacerbada e resistência parcial aos efeitos anti-inflamatórios dos GCs.⁷⁴

Apesar de nestes estudos *in vivo* referenciados não terem sido referidos efeitos secundários associados à aplicação de ANXA1 exógena, é ainda necessário identificar parte das vias de sinalização intracelular envolvidas na inflamação e na resposta inflamatória exercida pela ANXA1, de modo a garantir a diminuição dos efeitos indesejáveis associados à terapêutica com GCs.

Agradecimentos

Este trabalho foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/ /BPD/14600/2003).

Endereço para correspondência:

Secção Autónoma de Biotecnologia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; Unidade de Biologia Molecular e Biopatologia Experimental, Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa
Av. Prof. Gama Pinto
1649-003 Lisboa
Telefone: 21 7946496 – Fax: 21 7946491
E-mail: mcastrocaldas@ff.ul.pt

Referências

1. Smith SF. Lipocortin 1: glucocorticoids caught in the act? *Thorax* 1996; 51: 1057-1059.
2. Buckingham JC, Flower RJ. Lipocortin 1: a second

messenger of glucocorticoid action in the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Mol Med Today* 1997; 3: 296-302.

3. Kamal AM, Flower RJ, Perretti M. An overview of the effects of annexin 1 on cells involved in the inflammatory process. *Mem Inst Cruz* 2005; 100: 39-48.
4. Errasfa M, Rothhut B, Fradin A, et al. The presence of lipocortin in human embryonic skin fibroblasts and its regulation by anti-inflammatory steroids. *Biochim Biophys Acta* 1985; 847: 247-254.
5. Rothhut B, Russo-Marie F, Wood J, DiRosa M, Flower RJ. Further characterization of the glucocorticoid-induced antiphospholipase protein «renocortin». *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 878-884.
6. Glenney J. Two related but distinct forms of the Mr 36,000 tyrosine kinase substrate (calpactin) that interact with phospholipid and actin in a Ca²⁺-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4258-4262.
7. Creutz CE, Dowling LG, Sando JJ, Villar-Palasi C, Whipple JH, Zaks WJ. Characterization of the chromobindins. Soluble proteins that bind to the chromaffin granule membrane in the presence of Ca²⁺. *J Biol Chem* 1983; 258: 14664-14674.
8. Moore PB, Dedman JR. Calcium-dependent protein binding to phenothiazine columns. *J Biol Chem* 1982; 257: 9663-9667.
9. Hirata F, Notsu Y, Iwata M, et al. Identification of several species of phospholipase inhibitory protein(s) by radioimmunoassay for lipomodulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 109: 223-230.
10. DiRosa M, Flower RJ, Hirata F, Parente L, Russo-Marie F. Anti-phospholipase proteins. *Prostaglandins* 1984; 28: 441-442.
11. Swairjo MA, Seaton BA. Annexin structure and membrane interactions : a molecular perspective. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1994; 23: 193-213.
12. Mollenhauer J. Annexins: what are they good for? *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 506-507.
13. Perretti M, Flower RJ. Cytokines, glucocorticoids and lipocortins in the control of neutrophil migration. *Pharmacol Res* 1994; 30: 53-59.
14. Goulding NJ, Pan L, Wardwell K, Guyre VC, Guyre PM. Evidence for specific annexin I-binding proteins on human monocytes. *Biochem J* 1996; 316: 593-597.
15. Goulding NJ, Euzger HS, Butt SK, Perretti M. Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic inflammation. *Inflamm Res* 1998; 47: S158-165.
16. Raynal P, Pollard H. The problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1197: 63-93.
17. Gerke V, Moss SE. Annexins and membrane dynamics. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1357: 129-154.
18. Ernst JD, Mall A, Chew G. Annexins possess functionally distinguishable Ca²⁺ and phospholipid binding domains. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 867-876.

19. Kim SW, Ko J, Kim JH, Choi EC, Na DS. Differential effects of annexins I, II, III and V on cytosolic phospholipase A2 activity: specific interaction model. *FEBS Lett* 2001; 489: 243-248.
20. Chuah SY, Pallen CJ. Calcium-dependent and phosphorylation-stimulated proteolysis of lipocortin I by an endogenous A431 cell membrane protease. *J Biol Chem* 1989; 264: 21160-21166.
21. Lee KH, Na DS, Kim JW. Calcium-dependent interaction of annexin I with annexin II and mapping of the interaction sites. *FEBS Lett* 1999; 442: 143-146.
22. Pepinsky RB, Sinclair LK, Browning JL, et al. Purification and partial sequence analysis of a 37-kDa protein that inhibits phospholipase A2 activity from rat peritoneal exudates. *J Biol Chem* 1986; 261:4239-4246.
23. Vishwanath BS, Frey FJ, Bradbury M, Dallman MF, Frey BM. Adrenalectomy decreases lipocortin-I messenger ribonucleic acid and tissue protein content in rats. *Endocrinology* 1992; 130: 585-591.
24. Solito E, De Coupade C, Parente L, Flower RJ, Russo-Marie F. Human annexin 1 is highly expressed during the differentiation of the epithelial cell line A 549: involvement of nuclear factor interleukin 6 in phorbol ester induction of annexin 1. *Cell Growth Differ* 1998; 9: 327-336.
25. Goulding NJ, Godolphin JL, Sharland PR, et al. Anti-inflammatory lipocortin-1 production by peripheral blood leukocytes in response to hydrocortisone. *Lancet* 1990; 335: 1416-1418.
26. Morand EF, Jefferiss CM, Dixey J, Mitra D, Goulding NJ. Impaired glucocorticoid induction of mononuclear leukocyte lipocortin-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 207-211.
27. Go KG, Ter Haar JG, De Ley L, et al. The effect of steroid treatment on lipocortin immunoreactivity of rat brain. *Med Inflamm* 1994; 3: 177-180.
28. Taylor AD, Philip JG, John CD, et al. Annexin 1 (lipocortin 1) mediates the glucocorticoid inhibition of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-stimulated prolactin secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 2209-2219.
29. Hirata F, Schiffmann E, Venkatasubramanian K, Salomon D, Axelrod J. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2533-2536.
30. Fradin A, Rothhut B, Poincelot-Canton B, Errasfa M, Russo-Marie F. Inhibition of eicosanoid and PAF formation by dexamethasone in rat inflammatory polymorphonuclear neutrophils may implicate lipocortin's. *Biochim Biophys Acta* 1988; 963: 248-257.
31. Croxtall JD, Flower RJ. Lipocortin 1 mediates dexamethasone-induced growth arrest of the A549 lung adenocarcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3571-3575.
32. Almawi WY, Saouda MS, Stevens AC, Lipman ML, Barth CM, Strom TB. Partial mediation of glucocorticoid anti-proliferative effects by lipocortins. *J Immunol* 1996; 157: 5231-5239.
33. Peers SH, Smillie F, Elderfield AJ, Flower RJ. Glucocorticoid- and non-glucocorticoid induction of lipocortins (annexins) 1 and 2 in rat peritoneal leukocytes in vivo. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 66-72.
34. Antonicelli F, De Coupade C, Russo-Marie F, Le Garrec Y. CREB is involved in mouse annexin A1 regulation by cAMP and glucocorticoids. *Eur J Biochem* 2001; 268: 62-69.
35. Suarez F, Rothhut B, Coméra C, Touqui L, Marie FR, Silve C. Expression of annexin I, II, V, and VI by rat osteoblasts in primary culture: stimulation of annexin I expression by dexamethasone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1201-1210.
36. Perretti M, Flower RJ. Measurement of lipocortin 1 levels in murine peripheral blood leukocytes by flow cytometry: modulation by glucocorticoids and inflammation. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 605-610.
37. Donnelly SR, Moss SE. Functional analysis of the human annexin I and VI gene promoters. *Biochem J* 1998; 332: 681-687.
38. Castro-Caldas M, Mendes AF, Carvalho AP, Duarte CB, Lopes MC. Dexamethasone-induced and estradiol-induced CREB activation and annexin 1 expression in CCRF-CEM lymphoblastic cells: evidence for the involvement of cAMP and p38 MAPK. *Med Inflamm* 2003; 12: 329-337.
39. Croxtall JD, Flower RJ. Antisense oligonucleotides to human lipocortin-1 inhibit glucocorticoid-induced inhibition of A549 cell growth and eicosanoid release. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 1729-1734.
40. Philip JG, Flower RJ, Buckingham JC. Blockade of the classical pathway of protein secretion does not affect the cellular exportation of lipocortin-1. *Reg Peptides* 1998; 73: 133-139.
41. Yang Y, Hutchinson P, Morand EF. Inhibitory effect of annexin I on synovial inflammation in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1538-1544.
42. Movitz C, Dahlgren C. Quantification of annexin I in subcellular fractions of human neutrophils reveals an exclusive cytosolic localisation. *Cell Biol Int* 2001; 25: 963-969.
43. Castro-Caldas M, Duarte CB, Carvalho AP, Lopes MC. Dexamethasone induces the secretion of annexin I in immature lymphoblastic cells by a calcium-dependent mechanism. *Mol Cell Biochem* 2002; 237: 31-38.
44. Goulding NJ, Guyre PM. Regulation of inflammation by lipocortin 1. *Immunol Today* 1992; 13: 295-297.
45. Yang Y, Santos LL, Hutchinson P, Morand EF. Glucocorticoid inhibition of adjuvant arthritis synovial macrophage nitric oxide production: role of lipocortin 1. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 117-122.
46. Perretti M, Ahluwalia A, Harris JG, Goulding NJ. Lipocortin-1 fragments inhibit neutrophil accumulation and neutrophil-dependent oedema in the mouse: a qualitative comparison with an anti-CD11b monoclonal antibody. *J Immunol* 1993; 151: 4306-4314.
47. Perretti M, Ahluwalia A, Harris JG, Harris HJ, Wheller SK, Flower RJ. Acute inflammatory response in the mouse: exacerbation by immunoneutralization of li-

- pocortin 1. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1145-1154.
48. Sudlow AW, Carey F, Forder R, Rothwell NJ. The role of lipocortin-1 in dexamethasone-induced suppression of PGE2 and TNF α release from human peripheral blood mononuclear cells. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1449-56.
 49. Getting SJ, Flower RJ, Perretti M. Inhibition of neutrophil and monocyte recruitment by endogenous and exogenous lipocortin 1. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1075-1082.
 50. Taylor A, Flower RJ, Perretti M. Dexamethasone inhibits leukocyte emigration in rat mesenteric post-capillary venules: an intravital microscopy study. *J Leuk Biol* 1997; 62: 301-308.
 51. Perretti M. Lipocortin 1 and chemokine modulation of granulocyte and monocyte accumulation in experimental inflammation. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 545-552.
 52. Charreau B, Coupel S, Goret F, Pourcel C, Soullillou JP. Association of glucocorticoids and cyclosporin A or rapamycin prevents E-selectin and IL-8 expression during LPS- and TNF α -mediated endothelial cell activation. *Transplantation* 2000; 69: 945-953.
 53. Minghetti L, Nicolini A, Polazzi E, et al. Down-regulation of microglial cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by lipocortin 1. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1307-1314.
 54. Croxtall JD, Gilroy DW, Solito E, et al. Attenuation of glucocorticoid functions in an Anx $-/-$ cell line. *Biochem J* 2003; 371: 927-935.
 55. Parente L, Solito E. Annexin 1: More than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res* 2004; 53: 125-132.
 56. Yang YH, Morand EF, Getting SJ, et al. Modulation of inflammation and response to dexamethasone by annexin 1 in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 976-984.
 57. Yang YH, Leech M, Hutchinson P, Holdsworth SR, Morand EF. Anti-inflammatory effect of lipocortin 1 in experimental arthritis. *Inflammation* 1997; 21: 583-596.
 58. Podgorski MR, Goulding NJ, Hall ND, Flower RJ, Madison PJ. Autoantibodies to lipocortin-1 are associated with impaired glucocorticoid responsiveness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1668-1671.
 59. Goulding NJ, Dixey J, Morand EF, et al. Differential distribution of annexins-I, -II, -IV, and -VI in synovium. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 841-845.
 60. Sampey AV, Hutchinson P, Morand EF. Annexin I surface binding sites and their regulation on human fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2537-2542.
 61. Morand EF, Hutchinson P, Hargreaves A, Goulding NJ, Boyce NW, Holdsworth SR. Detection of intracellular lipocortin 1 in human leucocyte subsets. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 195-202.
 62. Goulding NJ, Jefferiss CM, Pan L, Rigby WFC, Guyre PM. Specific binding of lipocortin-1 (annexin I) to monocytes and neutrophils is decreased in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1395-1397.
 63. Castro-Caldas M, Duarte CB, Carvalho AP, Lopes MC. 17 β -Estradiol promotes the synthesis and the secretion of annexin 1 in the CCRF-CEM human cell line. *Med Inflamm* 2001; 10: 245-251.
 64. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1997; 158: 446-451.
 65. Da Silva JAP. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 6-16.
 66. D'Elia HF, Mattsson LA, Ohlsson C, et al. Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: R202-209.
 67. Da Silva JA, Colville-Nash P, Spector TD, Scott DL, Willoughby DA. Inflammation-induced cartilage degradation in female rodents. Protective role of sex hormones. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1007-1013.
 68. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science* 1998; 94: 557-572.
 69. Bijlsma JWJ, Saag KG, Buttgeriet F, da Silva JAP. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 1-17.
 70. Zhou J, Cidlowski AJ. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids* 2005; 70: 407-417.
 71. Tsitoura DC, Rothman PB. Enhancement of MEK/ERK signaling promotes glucocorticoid resistance in CD4+ T cells. *J Clin Invest* 2004; 113: 619-627.
 72. Wu CC, Croxtall JD, Perretti M, et al. Lipocortin 1 mediates the inhibition by dexamethasone of the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3473-3477.
 73. Miele L, Cordella-Miele E, Facchiano A, Mukherjee AB. Novel anti-inflammatory peptides from the region of highest similarity between uteroglobin and lipocortin 1. *Nature* 1998; 335: 726-730.
 74. Roviezzo F, Getting SJ, Paul-Clark MJ et al. The annexin-1 knockout mouse: what it tells us about the inflammatory response. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 541-553.



**MANIFESTAÇÕES
REUMÁTICAS E NEOPLASIAS**

**Gorete Jesus,
Anabela Barcelos,
Clarinda Neves,
Jorge Crespo**

Serviço de Medicina Interna,
Unidade de Reumatologia,
Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro

RESUMO

A associação de manifestações reumáticas com neoplasias é hoje uma evidência, nomeadamente para algumas síndromes que revelam forte ligação com malignidade como a dermatomiosite e a polimiosite, a osteoartropatia hipertrófica e a síndrome de Eaton – Lambert. É por vezes muito difícil identificar as situações neoplásicas subjacentes se não se pensar nelas, pois os quadros paraneoplásicos reumáticos mimetizam as condições idiopáticas. Por outro lado, as doenças reumáticas podem, no decorrer da sua evolução, transformar-se em condições malignas, consequência da sua fisiopatologia ou do resultado da terapêutica utilizada no seu controlo. Os mecanismos pelos quais a neoplasia pode induzir sintomas reumáticos incluem a invasão directa do sistema musculoesquelético pelo tumor, a reacção sinovial ou dos tecidos moles justa-articulares a tumores ósseos, gota secundária e manifestações paraneoplásicas.

Sendo as neoplasias motivo importante de internamento nos Serviços de Medicina Interna e as manifestações reumáticas motivo frequente de envio à consulta de Medicina Interna e de Reumatologia, o objectivo do presente trabalho é efectuar uma revisão da literatura quanto às manifestações mais frequentemente associadas às neoplasias, às características que devem fazer suspeitar da existência de neoplasia oculta, ao seu valor diagnóstico precoce e às implicações prognósticas nesta entidade nosológica com incidência crescente na sociedade industrializada.

Palavras-Chave: Manifestações Reumáticas; Neoplasia; Paraneoplásico.

ABSTRACT

Links between rheumatic manifestations and neoplasms are today an evidence. Certain syndromes have epidemiologic studies confirming strong association with malignancy, such as dermatomyositis and polymyositis, hyperthrophic osteoarthropathy and Lambert – Eaton myasthenic syndrome. These disorders may mimic idiopathic conditions, difficulting diagnosis. Besides that, longstanding rheumatic syndromes may, in their course, behave like premalignant conditions, as a result of their pathophysiology or drugs used in their treatment. The mechanisms whereby the neoplasm leads to rheumatic symptoms are: direct invasion of the musculoskeletal system, synovial reaction of justa-articular bony or capsular carcinomatous, secondary gout and paraneoplastic manifestations.

Neoplasms constitute an important admission cause in Internal Medicine wards and rheumatic manifestations are common causes of Internal Medicine and Rheumatology appointments. The objective of the present work is to review the literature concerning rheumatic syndromes more frequently associated with malignancy, characterizing features that may suggest the presence of a hidden neoplasm as well as the potential diagnostic and prognostic value of their presence in malignant diseases.

Key-Words : Rheumatic Manifestations; Neoplasm; Paraneoplastic.

MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS E NEOPLASIAS

Gorete Jesus,* Anabela Barcelos,**

Clarinda Neves,* Jorge Crespo***

Introdução

A associação de síndromes reumatismais com doenças neoplásicas tem sido convincentemente estabelecida,¹⁻³ e inclui uma vasta variedade de condições que podem em tudo mimetizar as doenças reumáticas. No entanto, não se recomenda uma procura exaustiva de neoplasia oculta para todas as síndromes reumatismais, a não ser que se revistam de determinadas características clínicas e laboratoriais sugestivas de malignidade.¹

A classificação das manifestações reumáticas dependentes de neoplasia inclui: a) invasão óssea e articular pelas células tumorais; b) reacção sinovial à presença de células neoplásicas nos tecidos justa - articulares; c) gota secundária e d) síndromes paraneoplásicas. Estas últimas, englobam um espectro muito variado com predomínio de envolvimento articular (osteoartrópata hipertrófica, poliartrite carcinomatosa) muscular (dermatomiosite e polimiosite), cutâneo (esclerodermia, panculite e fascíte), vascular (vasculite leucocitoclástica) e um grupo de outras manifestações que não podem ser incluídas em nenhum dos grupos anteriores, como a algoneurodistrofia, a osteomalácia, a síndrome antifosfolípídica, a crioglobulinémia e a Síndrome de Sjögren (Quadro I).

As manifestações paraneoplásicas estão presentes em 10% dos doentes na altura do diagnóstico da neoplasia e mais de 50% desenvolvem síndromes paraneoplásicas no decurso da sua doença. Um terço destas manifestações é de natureza endócrina e os restantes hematológicos, reumatismais, neuromusculares e renais.⁴⁻⁶

Quanto à sua relação temporal com o tumor podem coincidir, preceder (em média não mais de 2

anos), ou seguir-se ao diagnóstico do tumor, tendo habitualmente um curso paralelo ao da neoplasia. O tratamento radical desta conduz geralmente à regressão dos sintomas paraneoplásicos e a recidiva tumoral pode acompanhar-se de recidiva paraneoplásica. Pode surgir alguma dificuldade na diferenciação de síndrome paraneoplásica e metastização, podendo conduzir a terapêuticas demasiado agressivas ou ao atraso no tratamento.

Certas doenças reumáticas podem, no decorrer da sua evolução, e como resultado da desregulação imunológica, tornar-se condições pré-malignas.¹ Esta evolução está particularmente bem documentada na literatura para a síndrome de Sjögren.¹ Existem ainda, na literatura, dados epidemiológicos que apontam para a transformação maligna da artrite reumatóide, da esclerose sistémica e do lúpus eritematoso sistémico (LES), através da produção de proteínas monoclonais. A terapêutica imunossupressora usada para o controlo destas patologias pode constituir risco acrescido de neoplasia. Por outro lado, a quimioterapia e a radioterapia utilizadas no tratamento das neoplasias podem induzir síndromes reumatismais.

Quando suspeitar de neoplasia oculta?

Perante um doente com uma síndrome reumatisal, várias são as características da anamnese, da clínica e dos exames laboratoriais que nos devem fazer suspeitar de neoplasia oculta, obrigando à sua pesquisa exaustiva e sistemática. As principais características que nos devem alertar para a possibilidade de estarmos perante uma neoplasia oculta são: 1) história de neoplasia prévia ou história familiar de neoplasia; 2) exposição a carcinogénios ou drogas carcinogénicas como o tabaco, substâncias radioactivas, poluentes industriais ou fármacos imunossupressores; 3) idade inaugural superior a 50 anos; 4) coexistência de sintomas constitucionais como perda ponderal, febre, astenia e anorexia; 5) anemia; 6) instalação abrupta do quadro;

*Interna do Complementar de Medicina Interna. Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia. Serviço de Medicina Interna – Unidade de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro

***Director do Serviço de Medicina Interna. Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro.

Quadro I. Classificação das síndromes reumatismais associadas a neoplasias (Adaptado de Jochanan E, et al. Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia¹ e de Adel G, et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes).⁴

Metastização para o sistema musculoesquelético:

Metastização óssea e articular
Sinovite leucémica
Artrite linfomatosa
Reação sinovial a metastização óssea ou capsular por lesões carcinomatosas, leucémicas ou linfomatosas.

Síndromes paraneoplásicas

Articular

Osteoartropatia hipertrófica
Poliartrite carcinomatosa
Artrite reumatóide *like*
Polimialgia reumática
Policondrite recidivante
Polisinovite benigna edematosa (RS₃PE)
Sacroiliíte
Doença de Still do adulto
Gota secundária
Artrite amiloidótica

Muscular

Dermatomiosite, polimiosite e dermatomiosite amiópática
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert e *miastenia gravis*
Miopatia necrosante
Miosite nodular localizada

Cutânea

Fasceíte eosinófila
Fasceíte – Artrite
Paniculite – Artrite
Eritema nodoso
Esclerodermia *like*
Síndrome de Sweet

Vascular

Vasculite
Síndrome de Raynaud
Gangrena digital
Eritromelalgia

Miscelânea

Algoneurodistrofia
Artropatia de Jaccoud
Artrite piogénica
Síndromes lúpus *like*
Reticulohistiocitose multicêntrica
Osteomalácia oncogénica
Hiperostose
Síndrome antifosfolípídico
Crioglobulinémia
Síndrome de Sjögren

Doenças reumáticas com associação a neoplasias malignas

Síndrome de Sjögren (linfoma)
LES (linfoma)
Lúpus discóide (carcinoma espinhocelular)
Artrite reumatóide (linfoma, mieloma)
Esclerodermia (pulmão, esófago e mama)
Fasceíte eosinófila (neoplasias hematológicas)

Neoplasia como complicação da terapêutica imunossupressora

Ciclofosfamida: neoplasias hematológicas e carcinoma da bexiga
Azatioprina: linfoma
Metotrexato: linfoma
Ciclosporina: linfoma e neoplasias cutâneas

Manifestações reumáticas como complicação do tratamento da neoplasia

Bleomicina, Cisplatina e Vincristina: Fenómenos de Raynaud.
5-Fluouracilo: Isquémia digital com necrose
Bleomicina: Esclerodermia *like*
Interferon α : poliartrite simétrica e LES
Tamoxifeno: Vasculites
BCG intravesical: Artralguas/artrite
Vinblastina: gota
Radioterapia: arterite obliterativa

7) má resposta ao tratamento convencional; 8) apresentação atípica; 9) presença de manifestações cujos estudos epidemiológicos mostraram forte ligação a neoplasia; 10) coexistência de outra síndrome paraneoplásica e 11) presença de monoclo-

nalidade electroforética e de marcadores tumorais positivos.^{1,4}

A confirmação da síndrome paraneoplásica é assumida pela estreita relação temporal entre o quadro clínico e o diagnóstico da neoplasia, a me-

lhorria dos sintomas com o tratamento da neoplasia subjacente e/ou o reaparecimento do quadro com a recidiva tumoral, na ausência de metastização óssea ou articular.^{1,4}

De seguida serão revistas as características de cada síndrome reumatismal atípica, paraneoplásica até prova em contrário, pela ordem com que são referenciadas no Quadro I.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica caracteriza-se por periostite proliferativa dos ossos longos, hipocratismo digital das mãos, pés ou de ambos e oligo ou poliartrite. A artrite envolve, de forma simétrica, mais frequentemente, os cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, joelhos e tibiotársicas, associada a dor óssea subjacente, por vezes de tipo queimadura. Encontra-se, classicamente, associada à tuberculose, abscessos pulmonares, bronquite crónica e pneumoconioses, embora exista uma vasta lista de causas possíveis, nomeadamente cirrose biliar primária, doença inflamatória intestinal, LES e poliartrite nodosa.⁶ As formas paraneoplásicas distinguem-se destas pela apresentação rapidamente progressiva.

Surge em mais de 20%⁷ dos doentes com neoplasias pulmonares, sendo rara no carcinoma de pequenas células. Também se encontra descrita em associação ao mesotelioma pleural, neurinomas diafragmáticos, linfomas intratorácicos, metástases pulmonares de sarcomas⁶⁻⁸ e carcinoma nasofaríngeo.⁹ Em várias séries constituiu a síndrome paraneoplásica mais frequente.

Laboratorialmente cursa, em geral, com velocidade de sedimentação (VS) e fosfatase alcalina elevadas, sendo o líquido sinovial não inflamatório. O aspecto radiológico é típico, aparecendo faixas de periosteó calcificado paralelas à cortical óssea, separadas desta por uma banda radiolucida. O cintigrama apresenta alterações que podem preceder as radiológicas e que se traduzem por aumento da captação do radionuclídeo nas articulações afectadas, no osso neoformado paralelamente ao osso preexistente e nas extremidades digitais com *clubbing*, traduzindo elevado fluxo sanguíneo destas áreas.

A patogenia é desconhecida, havendo várias teorias que procuram explicar esta situação. A teoria neuronal admite que impulsos provenientes da neoplasia primária atinjam o sistema nervoso central, determinando uma resposta eferente veiculada pelo sistema autonómico para os tecidos com

fenómenos de osteoartropatia hipertrófica, induzindo alterações vasculares que estariam na génese desta entidade.^{6,11} Esta teoria é suportada pela constatação de que esta síndrome melhora com a vagotomia, cirúrgica ou química. Também tem sido sugerido um mecanismo hormonal, atribuindo-se as alterações verificadas a mediadores hormonais produzidos pelo tumor em causa. Várias substâncias têm sido implicadas, entre as quais a hormona de crescimento, os estrogéneos,¹² as gonodotrofinas, a ferritina e diversas prostaglandinas.¹³

O tratamento adequado consiste na cura radica do tumor subjacente, assistindo-se nestes casos a regressões impressionantes das alterações clínicas. Quando tal não é possível, a situação pode evoluir até à completa anquilose articular. O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), nomeadamente o ácido acetilsalicílico, tem-se mostrado benéfico no alívio sintomático da maioria dos doentes.

Poliartrite carcinomatosa

O início súbito de sintomas articulares clinicamente sugestivos de artrite reumatóide (AR), mas com distribuição assimétrica, num doente idoso, deve fazer suspeitar de manifestações satélites a uma qualquer neoplasia.^{6,14}

Trata-se de um quadro de poliartrite seronegativa em que a presença de determinadas características sugere a existência de neoplasia oculta e permite distingui-la da AR^{1,4,6} (Quadro II).

O diagnóstico diferencial pode ser dificultado, quer pela distribuição simétrica, mimetizando em todos os aspectos a AR, quer nas formas oligoarticulares sugerindo metastização óssea.

A sua prevalência é desconhecida, tendo-se pre-

Quadro II. Características da poliartrite associada a neoplasia

- Início tardio dos sintomas (idade avançada).
- Instalação abrupta.
- Distribuição assimétrica oligo ou poliarticular.
- Maior envolvimento dos membros inferiores (MI), poupando punhos e articulações das mãos.
- Ausência de deformidades e de erosões.
- Factor reumatóide negativo.
- Ausência de nódulos reumatóides.
- Inexistência de história familiar de artrite reumatóide.

sumido que seja muito semelhante à da Osteoartrópata Hipertrófica. O intervalo entre o início da sintomatologia articular e a descoberta da neoplasia é variável, geralmente inferior a 10 meses, podendo preceder ou suceder-se ao diagnóstico. Nas mulheres foi encontrada mais vezes associada ao carcinoma da mama (80%)⁶ e nos homens ao carcinoma do pulmão. Em regra, o factor reumatóide é negativo e os anticorpos anti-nucleares podem ser positivos.¹⁵ A VS está frequentemente aumentada, o líquido sinovial tem características inflamatórias e a histologia sinovial traduz sinovite inespecífica.¹⁶ Não apresenta alterações radiológicas específicas.

Um conjunto de evidências atesta a sua natureza paraneoplásica, nomeadamente, a estreita relação temporal entre o aparecimento dos sintomas articulares e a detecção do tumor, a melhoria da sintomatologia articular com o tratamento da neoplasia e a frequente recorrência desta síndrome com a recidiva tumoral.¹⁴ Os mecanismos que têm sido implicados na sua génese incluem sinovite mediada por imunocomplexos,¹⁷ reacção cruzada entre os determinantes antigénicos sinoviais e os tecidos neoplásicos, a presença de mediadores com origem na neoplasia capazes de desencadear reacção inflamatória no tecido conjuntivo e anomalia da imunidade celular que resulte simultaneamente na expressão da neoplasia e da doença do tecido conjuntivo. É possível que as alterações linfocitárias ocorridas nos nódulos linfáticos que drenam a neoplasia sejam responsáveis pela origem dos fenómenos autoimunes.⁶

A artrite costuma responder favoravelmente aos AINEs e aos corticosteróides intra-articulares.

Polimialgia reumática atípica

A polimialgia reumática, apesar de partilhar algumas das características com o quadro de neoplasia, tais como a idade avançada em que surge, a presença de mialgias difusas, a perda ponderal, o mal-estar geral e a elevação da VS, não se apresenta habitualmente associada a doença neoplásica.⁴ No entanto, a presença de manifestações atípicas que incluem a idade inferior a 50 anos, o envolvimento assimétrico dos locais típicos, bem como o envolvimento de um único local, a presença de artralguas associadas, uma VS inferior a 40 ou superior a 100 e uma resposta parcial ou retardada à terapêutica corticosteróide (para além das 48h após 10 mg de prednisolona) são muito sugestivas de neoplasia oculta.¹ Radiologicamente, as cinturas

escapular e pélvica apresentam lesões líticas em 1 em cada 6 doentes e a cintigrafia revela alterações compatíveis com metástases (6 em cada 7 doentes).¹ Tem sido encontrada associada a neoplasias hematológicas e a uma vasta variedade de tumores sólidos primários e metastizados.¹⁸

Este quadro reumático precede o diagnóstico da neoplasia em 1 a 13 meses¹ e justifica, na presença das alterações atípicas descritas, a pesquisa exhaustiva de neoplasia oculta.

Policondrite recidivante

Estão descritos alguns casos de policondrite recidivante em associação com leucemia, linfomas, síndromes mielodisplásicas¹⁹ e, mais raramente, em relação com carcinomas, podendo preceder ou suceder ao diagnóstico da neoplasia.

O início dos sintomas é, regra geral, súbito, com dor e eritema violáceo da cartilagem atingida, podendo atingir pavilhões auriculares, cartilagens do nariz, articulações e estruturas fibrocartilagíneas da árvore traqueobrônquica e dos órgãos dos sentidos. Outros sintomas acompanhantes são, frequentemente, episclerite, esclerite, conjuntivite e irite.

Há uma resposta favorável à corticoterapia e à terapêutica da doença hematológica subjacente.

Polissinovite benigna edematosa (RS3PE – *Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*)

A polissinovite benigna edematosa consiste num quadro de poliartrite simétrica do idoso (média de idades superior a 70 anos), caracterizado por severo edema do dorso das mãos podendo também afectar os pés, com importante limitação funcional dos punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas, por vezes associado a pequenos derrames articulares dos joelhos. O edema parece ser sobretudo determinado pelo severo envolvimento das bainhas tendinosas dos extensores dos dedos. Esta entidade apresenta claro predomínio sobre o sexo masculino e a clínica tem instalação relativamente abrupta, com frequência inferior a um mês. Febre e astenia estão também ocasionalmente presentes. Laboratorialmente traduz-se por elevação da VS e da proteína C reactiva, ligeira anemia inflamatória, hipoalbuminémia, com factor reumatóide negativo. Quando analisado o líquido sinovial revela tipicamente contagens leucocitárias inferiores às observadas na artrite reumatóide. A radiografia das mãos e punhos evidencia edema dos

tecidos moles e osteopenia generalizada, sem erosões ósseas.

A doença tem ótima e duradoura resposta a pequenas doses de corticoterapia (10 a 15 mg de prednisolona/dia) e tem por definição excelente prognóstico funcional. Apesar disto têm sido reportados casos de RS3PE complicados por doenças do tecido conjuntivo tais como poliarterite nodosa, lúpus, espondilite anquilosante e arterite temporal.

Quadros de RS3PE têm recentemente emergido como potenciais síndromes paraneoplásicas de situações de carcinoma gástrico, endometrial, pancreático e prostático.²⁰ A remissão completa após a ressecção tumoral, em todos os casos descritos, atesta o seu carácter paraneoplásico, não podendo de todo, dada a faixa etária em questão, excluir-se a possibilidade de concorrência de duas doenças. Ainda assim, dada a evidência recente, enfatiza-se a examinação cuidadosa destes doentes e a suspeição do seu potencial paraneoplásico, especialmente quando há má resposta à corticoterapia.

Doença de Still do adulto

A doença de Still que se manifesta pela primeira vez numa fase avançada da vida,^{1,4,21} tem sido apontada como uma primeira manifestação de malignidade, exigindo, portanto, a sua exclusão.

Gota secundária

Os quadros de gota e de hiperuricémia associam-se frequentemente a neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas, policitemia *vera* e trombocitemia essencial) e, mais raramente, a carcinomas, em consequência do seu elevado ritmo de renovação celular.^{3,4} O uso de citostáticos para o tratamento destas neoplasias, pela destruição celular maciça, conduz a grandes elevações da uricémia e da uricosúria originando manifestações de artrite e de uropatia obstrutiva, recomendando-se uma adequada hidratação dos doentes e o uso de alopurinol previamente à quimioterapia.

A gota secundária é clinicamente indistinguível da forma primária, tendendo a surgir em idades mais avançadas, incidindo de igual forma em ambos os sexos e acompanhando-se de níveis mais elevados de ácido úrico sérico e urinário, da formação de tofos e de litíase renal.

Artrite amiloidótica

Trata-se de uma forma de artrite, tipicamente associada ao mieloma múltiplo, resultante da depo-

sição de cadeias leves monoclonais na membrana sinovial.^{3,22} Raramente surge relacionada com outras formas de amiloidose. Afecta habitualmente os ombros, punhos e joelhos, caracterizando-se por distribuição simétrica, dor e tumefacção articular marcada. Pode associar-se a outras manifestações de amiloidose, como macroglossia, neuropatia periférica, síndrome do túnel cárpico, cardiomiopatia e nefropatia.

O líquido sinovial tem características mecânicas, podendo conter no sedimento “corpos amilóides” e histologicamente as vilosidades sinoviais apresentam depósitos amilóides, coráveis pelo vermelho do Congo.

O tratamento passa sempre pelo tratamento do mieloma, verificando-se alívio sintomático com o uso de analgésicos e de AINEs.

Dermatomiosite e polimiosite

O diagnóstico de neoplasias em doentes com Dermatomiosite (DM), com mais de 50 anos, é de 25%, atestando a sua forte associação com malignidade.²³ O risco está particularmente elevado acima dos 65 anos.⁴

De acordo com a literatura, o risco de malignidade na DM é maior do que na Polimiosite (PM), especialmente nos primeiros três anos após o diagnóstico.^{1,4,24,25} Na meta-análise conduzida por *Zantos D et al* o risco relativo de desenvolvimento de neoplasia nos doentes com DM e PM foi de 4,4 e de 2,1, respectivamente.²³ O risco de neoplasia estava aumentado, quer antes, quer após o quadro de miosite nos doentes com DM. Esta constatação de um elevado risco de desenvolvimento de neoplasia nos doentes com DM obriga à procura de neoplasia oculta, com intervalos de tempo regulares.²⁶ Nos doentes com polimiosite, quando desenvolvem neoplasia, esta é rapidamente aparente e não requer um trabalho exaustivo para a sua descoberta.⁴ As formas de DM e PM da criança só esporadicamente se associam a malignidade.⁴

As neoplasias primárias mais frequentemente associadas a estes quadros podem ser de qualquer tipo sendo, no entanto, mais frequentes na mulher as neoplasias da mama e ginecológicas e no homem as neoplasias do pulmão. As neoplasias gastrointestinais são comuns aos dois sexos.

O quadro clínico da DM e PM associado a neoplasia é similar ao da DM e PM idiopáticas.⁴ Caracteriza-se por perda progressiva e simétrica da força muscular proximal associada a elevação das enzimas musculares (creatinina fosfoquinase, tran-

saminases e aldolase) em 95% dos casos. AVS também pode estar elevada. A presença de artrite ocorre em 50% dos doentes e atinge os cotovelos, punhos, metacarpofalângicas (MCF), interfalângicas proximais (IFP), joelhos e tibiotársicas. As manifestações cutâneas incluem: a) *rash* heliotrópico e malar, com envolvimento do sulco nasolabial; b) *rash* eritematoso das áreas corporais expostas; c) pápulas de Gottron (pápulas eritemato-violáceas sobre o dorso das articulações MCF e IFP); d) telangiectasias periungueais e e) eritrodermia esfoliativa com necrose epidérmica e desnudação.

Os mecanismos propostos da associação DM/PM com neoplasia englobam: a presença de um agente comum actuando como carcinogénio e indutor inflamatório, seja ele um vírus ou um tóxico; a produção por parte do tumor de uma miotoxina ou de outros produtos capazes de desencadear inflamação a nível da pele e dos músculos e, por último, a miosite e a neoplasia como resultado de uma anomalia da imunidade humoral ou celular, por parte do hospedeiro.¹ Embora a presença de autoanticorpos tenha sido documentada na DM, não foi encontrada relação entre anticorpos específicos de miosite e determinado tipo de neoplasia.⁴ Na realidade, a maioria dos anticorpos antinucleares não são detectados, facto que tem sido atribuído a diferenças entre os autoantígenos envolvidos nas neoplasias e os habitualmente envolvidos nas doenças autoimunes idiopáticas.¹⁵

A pesquisa exaustiva de neoplasia está indicada nos 2-3 anos após o diagnóstico, teoricamente o período de maior risco, devendo a investigação ser orientada pela história clínica cuidadosa, exame físico completo que inclua exame rectal, pélvico, mamário e testicular, hemograma completo, parâmetros bioquímicos séricos, electroforese das proteínas, sumária de urina, teleradiografia do tórax, pesquisa de sangue oculto nas fezes, mamografia e marcadores tumorais, nomeadamente CA-125, CA 15.3 e PSA, ainda que conscientes de que a especificidade destes últimos para o diagnóstico precoce de neoplasia possa ser baixa.⁴

A DM/PM associada a neoplasia é frequentemente mais resistente à corticoterapia e ao tratamento citotóxico habitual do que os quadros idiopáticos.^{3,4} O tratamento da neoplasia primária acompanha-se, geralmente, da regressão dos sintomas musculocutâneos, mas nem sempre da sua cura.

O prognóstico é, com frequência, mau.

Síndrome miasténica de Eaton-Lambert e *Miastenia gravis*

A síndrome de Eaton-Lambert é uma entidade rara, associada a neoplasias ou doenças autoimunes, que se caracteriza por redução da libertação de acetilcolina pelos neurónios motores e pelos terminais nervosos autónomos colinérgicos.^{1,4}

As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular de predomínio proximal, envolvendo principalmente a cintura pélvica e as coxas, fadiga com o exercício, diminuição dos reflexos miofasciáticos, com sensibilidade conservada. No entanto, ao contrário da *Miastenia gravis*, a força muscular destes doentes aumenta com os movimentos repetidos, decrescendo com o exercício continuado. Outros sintomas incluem: disartria, disfagia, visão turva, diplopia, ptose palpebral, parestesias, mialgias e características disautónomicas, como hipotensão ortostática, diminuição da sudorese e disfunção erétil. O seu perfil electrofisiológico traduz-se por potenciais de acção de amplitude crescente com a estimulação repetida.

Esta síndrome associa-se a carcinoma de pequenas células do pulmão em 70% dos doentes do sexo masculino e em 25% do sexo feminino, sendo a neoplasia descoberta 1-2 anos após as manifestações musculares.²⁷

A fisiopatologia é semelhante, quer nas formas primárias, quer nas paraneoplásicas, acontecendo que nas formas secundárias a progressão dos sintomas é frequentemente mais rápida. O mecanismo patogénico é mediado por anticorpos anti canais de cálcio dependentes da voltagem, conduzindo à diminuição do influxo de cálcio para as células nervosas e, conseqüentemente, redução da libertação de acetilcolina pré-sináptica. Nas formas paraneoplásicas, admite-se que anticorpos produzidos contra as membranas das células carcinomatosas reajam de forma cruzada contra os canais de cálcio.⁴

O diagnóstico desta síndrome obriga sempre ao despiste de neoplasia subjacente, sabendo-se que outras patologias e intervenções terapêuticas podem também despoletar este quadro, a citar: hipotireoidismo, tirotoxicose, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, doença celíaca e uso de estrepomicina, polimixina, sulfato de magnésio, tetraciclina e relaxantes musculares.⁶

O tratamento é dirigido à neoplasia de base, verificando-se alívio sintomático com a erradicação do tumor. Geralmente, responde mal a fármacos inibidores das colinesterases, podendo objectivar-

-se algum benefício com o uso de estimuladores da libertação de acetilcolina, tais como a 4-aminopiridina.⁴

A **Miastenia gravis** associa-se em 75% dos doentes a doença do timo e, destes, 10% apresentam tumores epiteliais. Por outro lado, nos doentes com timoma, 35 – 50% têm *miastenia gravis*. A clínica é semelhante à da síndrome de Eaton-Lambert, embora mais grave, sendo os grupos musculares mais frequentemente atingidos os oculomotores, faciais, laríngeos, faríngeos, músculos respiratórios e grupos musculares proximais dos membros. Fisiopatologicamente caracteriza-se pelo desenvolvimento de autoanticorpos anti-receptores da acetilcolina. Alguns autores têm sugerido que a coexistência do anticorpo anti-MGT30 (*anti-titin* – antígeno do músculo estriado) é predictivo da presença de tumor tímico.²⁸ A presença de timoma não traduz necessariamente má resposta à terapêutica. O diagnóstico de *miastenia gravis* implica a pesquisa de um timoma e a sua eventual exérese. Caso tal não seja possível ou o quadro paraneoplásico persista apesar da exérese tumoral, o tratamento deverá efectuar-se com fármacos inibidores das colinesterases, tais como a piridostigmina.

Ocasionalmente foi também associada a outros tumores, nomeadamente tumor pulmonar de pequenas células, da tiróide, da mama e ao linfoma de Hodgkin.

Miopatia caquética e miopatia necrosante

A miopatia caquética é uma situação muito frequente nas doenças neoplásicas e em todas as doenças consumptivas, resultante do esgotamento das reservas lipídicas e proteicas orgânicas. Caracteriza-se por astenia muscular acentuada e hiporreflexia generalizada. Os mecanismos etiopatogénicos são múltiplos e incluem a anorexia extrema, a presença de hemorragias, a necrose tumoral, perda intestinal de proteínas, distúrbios hidroelectrolíticos e a existência de mediadores produzidos pela neoplasia primária, capazes de induzir directamente esta situação.⁶

A miopatia necrosante tem também sido associada a neoplasias, consistindo num quadro de fraqueza muscular aguda ou subaguda e mialgias, acompanhada de elevação das enzimas musculares, com má resposta à terapêutica tumoral.²⁹

Fasceíte eosinófila

A fasceíte eosinófila difusa é uma síndrome que se

caracteriza por espessamento do tecido subcutâneo dos membros e, em menor grau, do tronco, poupando em geral as mãos e os pés e acompanhando-se de limitação dos movimentos articulares por espessamento das fáscia profundas, mas sem envolvimento visceral.

Esta entidade tem sido associada a neoplasias mielo e linfoproliferativas e, quando se apresenta sob a forma de fasceíte eosinofílica familiar, a tumores da mama.⁴ Pode preceder a neoplasia em média até um ano.

Do ponto de vista laboratorial, observa-se eosinofilia, hipergamaglobulinémia e elevação da VS. A análise histológica faz o diagnóstico, revelando edema e infiltrado mononuclear da derme e da fáscia profunda, associados a espessamento fibroso dos septos e fáscias subcutâneas.

Os mecanismos envolvidos na sua patogénese são desconhecidos, admitindo tratar-se de um processo imune mediado por citocinas de produção tumoral.⁴

Em contraposição com a fasceíte eosinófila idiopática, o quadro aqui descrito é mais frequente no sexo feminino, sem resposta clínica à corticoterapia, podendo regredir completamente com o tratamento bem sucedido da neoplasia satélite.^{4,30}

Síndrome da fasceíte palmar e poliartrite, e distrofia reflexa simpática (DRS)

Esta síndrome caracteriza-se por espessamento da fáscia palmar e poliartrite simétrica envolvendo cotovelos, punhos, joelhos e tibiotársicas. Foi pela primeira vez descrita associada a neoplasias do ovário,¹⁻⁴ mas sabe-se que ocorre também em relação com outras neoplasias, tipicamente numa fase evoluída da doença, já com metastização, sendo portanto indicativa de mau prognóstico.³¹ Tem sido também associada a patologia não maligna, como patologia da tiróide, tuberculose e quistos ováricos.

O facto de apenas ter sido descrita em mulheres sugere que o ambiente hormonal possa ser implicado na sua patogénese.¹ A presença frequente de anticorpos antinucleares e de depósitos imunes nas biópsias palmares sustenta o seu mecanismo autoimune.^{1,4,31}

Alguns autores consideram esta síndrome uma variante da distrofia reflexa simpática (DRS),^{1,4} no entanto, ao contrário desta, a síndrome fasceíte e artrite apresenta com frequência uma distribuição bilateral, tendo um curso rapidamente progressivo para fasceíte deformante e poliartrite inflama-

tória exuberante.

A DRS caracteriza-se por dor de tipo queimadura e edema periarticular, com impotência funcional de uma extremidade, acompanhado de alterações vasomotoras, de sudorese e, mais tarde, de atrofia cutâneas e musculares, sem artrite. Na DRS idiopática é frequente o envolvimento dos ombros, ao contrário do que se observa na síndrome da fasceíte palmar e poliartrite. A capsulite adesiva do ombro, a síndrome mão-ombro e a fasceíte palmar são algumas variantes da DRS. Os tumores mais frequentemente associados a esta síndrome são os do pulmão, do cólon, do pâncreas, do ovário e a leucemia mielóide crónica.^{1,4,32} A sua etiologia pode dever-se a um envolvimento directo do sistema musculoesquelético ou de feixes nervosos comprimidos pela neoplasia (p.e. Síndrome de Pancoast), não se verificando melhoria do quadro após ablação do tumor ou uso de corticoterapia ou de quimioterapia. A DRS pode também surgir por um mecanismo paraneoplásico, não se detectando envolvimento directo pela neoplasia e, neste caso, o tratamento desta pode acompanhar-se de regressão da sintomatologia reumática. Na sua génese está uma hiperestimulação reflexa simpática, com consequentes perturbações vasculares.

Síndrome de paniculite-artrite

Caracteriza-se pela presença de nódulos dolorosos subcutâneos e de mono ou poliartrite, podendo constituir a primeira manifestação de carcinoma do pâncreas.³⁻⁵ Os nódulos cutâneos, habitualmente eritematosos, localizados aos membros inferiores e região nadegueira, ao longo da sua evolução podem liquefazer, drenando um material estéril de coloração amarelada e contendo glóbulos de gordura. Histologicamente caracterizam-se por focos de citoesteatonecrose, com adipócitos necrosados rodeados por extenso infiltrado inflamatório, incluindo histiócitos e células gigantes.

Este quadro também foi descrito associado a pancreatite. A paniculite e a artrite parecem ser resultado da libertação para a circulação sistémica de lipase, indutora de inflamação a nível cutâneo e sinovial.⁴ A existência de eosinofilia é mais favorável ao quadro de neoplasia do que de pancreatite.

A presença de paniculite e artrite em homem de meia idade ou idade avançada exige pesquisa de neoplasia pancreática.⁴

A corticoterapia é frequentemente ineficaz, podendo haver resolução dos sintomas com o tratamento do tumor.

Eritema nodoso crónico

O quadro de eritema nodoso persistente por mais de 6 meses, com resistência à terapêutica, está frequentemente associado a neoplasia oculta.¹ Particularmente associado ao linfoma não Hodgkin, mas também ao linfoma de Hodgkin e a leucemia, pode preceder estas neoplasias em vários meses ou prenunciar a sua recorrência.⁴

Síndromes esclerodermia-like

As alterações cutâneas sugestivas de esclerodermia têm sido descritas em doentes com carcinoma da mama, estômago, pulmão, útero, melanoma, tumores carcinóides e plasmocitomas, nomeadamente associadas à síndrome de POEMS, situação rara caracterizada por Polineuropatia, Organomegalia, perturbações Endócrinas, gamopatia Monoclonal e alterações cutâneas *esclerodermia-like*.^{3-5,23} Estas alterações cutâneas podem também ocorrer em doentes com síndrome de Werner³³ (síndrome poliglandular associada a neoplasia da tiróide) e em doentes submetidos a transplante de medula com doença do enxerto *versus* hospedeiro. Nos tumores carcinóides pensa-se que as alterações cutâneas possam ser induzidas pela serotonina.

Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet ou dermatose neutrofilica febril caracteriza-se por lesões eritematosas cutâneas, formando placas infiltradas que exibem microvesiculação, frequentemente localizadas ao pescoço, cabeça e membros superiores, podendo acompanhar-se de envolvimento musculoesquelético, hepático e pulmonar. Tem sido associada a doenças malignas, principalmente a doenças linfoproliferativas e à leucemia mielóide aguda.²³

Fenómeno de Raynaud

Os episódios de fenómeno de Raynaud que surgem de forma inaugural após os 50 anos, muitas vezes com envolvimento assimétrico e com evolução para necrose são com frequência secundários a processos neoplásicos, antecedendo em regra o seu diagnóstico.^{1-4,34} A progressão para gangrena digital ocorre em 80% dos doentes.

Tem sido descrita a associação com carcinoma do pulmão, ovário, mama, intestino delgado, pâncreas, rim, linfomas, leucemia e mieloma.

A etiopatogenia desta associação permanece obscura, porém admite-se o importante papel de paraproteínas, crioglobulinas e citocinas.

O fenómeno vasospástico é, muitas vezes, refractário aos vasodilatadores e à simpatectomia, mas pode sofrer remissão com a ressecção tumoral.

Vasculites e vasculopatias

As neoplasias podem cursar com várias alterações vasculares que atingem, quer o sistema venoso, quer o arterial. Entre estas vasculopatias incluem-se as tromboflebitides migratórias, as trombozes venosas profundas, a endocardite trombótica não bacteriana, a síndrome antifosfolípídica, os fenómenos de Raynaud, a síndrome de hiperviscosidade, a crioglobulinemia, a vasculite por cadeias leves, as vasculites cutâneas e as vasculites sistémicas.

As síndromes vasculíticas paraneoplásicas são muito raras, sendo referidas em várias séries da literatura em relação com doenças mieloproliferativas, linfoproliferativas, síndromes mielodisplásicas e, menos frequentemente, com neoplasias sólidas.³⁵ Greer *et al.* reviram os registos de neoplasias ao longo de 17 anos e detectaram, em 1.730 casos de doença linfóide e mieloproliferativa, 8 casos de vasculite e nenhum caso associado a um total de 13.160 registos de outras neoplasias. Analisaram, ainda, 13 casos de doentes com vasculite e neoplasia, estes da sua experiência, verificando que o quadro de vasculite, em geral, precedeu o diagnóstico da neoplasia (77% dos casos).³⁶ Esta constatação é verificada em outras séries publicadas, podendo também coincidir com ou suceder ao diagnóstico tumoral. Contudo, na tricoleucemia os doentes que desenvolvem quadro de vasculite podem apresentar manifestações cutâneas ou um conjunto de manifestações poliarterite nodosa *like*. Com frequência o quadro torna-se aparente após o diagnóstico da neoplasia e após esplenectomia.^{35,36} Histologicamente, caracteriza-se por infiltrados de «hairy cells» perivasculares e intramurais. As manifestações clínicas podem incluir febre, vasculite cutânea, mialgias, artrite, arterite temporal, arterite coronária, abdómen agudo por vasculite mesentérica e mononeurite multiplex.

A vasculite cutânea de pequenos vasos, pode apresentar-se como púrpura palpável, urticária ou erupção maculopapular, com ou sem artrite. Do ponto de vista histológico, trata-se frequentemente de vasculite leucocitoclástica e raramente de vasculite granulomatosa.

As determinações do factor reumatóide, dos anticorpos antinucleares, das crioglobulinas, do tes-

te de Coombs e do complemento são negativas ou normais.³⁵

Kois *et al.*³⁷ reportaram a associação de vasculite cutânea ao mieloma por Ig A mas não por IgG.

Oliver *et al.* descreveram a associação do reticulohistiocitoma cutâneo a vasculite sistémica, nomeadamente à granulomatose de Wegener.³⁵

Os vários quadros são referidos, nas várias séries, como reactivos à corticoterapia.

As neoplasias não hematológicas mais comumente associadas a vasculite são: carcinoma do pulmão de não pequenas células, da próstata, do cólon, do rim, da mama, espinhocelular da cabeça e do pescoço e carcinoma do endométrio.

Foram documentados vários subtipos de vasculites associados às neoplasias sólidas, que incluem a vasculite leucocitoclástica, microvasculite de nervos periféricos e de músculos, púrpura de Henoch – Schönlein, arterite temporal, poliarterite nodosa e síndrome de Churg-Strauss.³⁸ As manifestações de vasculite, neste grupo de neoplasias, foram na maioria dos casos contemporâneas com a neoplasia. Em geral, o quadro clínico da vasculite é similar ao de outros doentes não sofrendo de neoplasia. As alterações de vasculite necrotizante cutânea afectam frequentemente os membros inferiores, embora possam atingir as mucosas, a cabeça, o pescoço, o tronco e os membros superiores. As queixas sistémicas incluem febre e artralgias, bem como compromisso gastrointestinal e pulmonar. Em vários doentes, podem surgir alterações laboratoriais que se traduzem por elevação da VS, imunocomplexos circulantes e, mais raramente, anticorpos antinucleares e factor reumatóide positivos ou diminuição do complemento. Os estudos de imunofluorescência directa do material de biopsia detectam a presença de IgG, IgM, C3 e/ou depósitos de fibrina na parede dos vasos.

A microvasculite de nervos e músculos surge, mais frequentemente, associada a neoplasias sólidas do que hematológicas, tendo sido demonstrada elevada incidência de neoplasias em doentes com este tipo de vasculite. É sugerida procura activa de neoplasia em doentes com estas alterações histológicas.³⁹ Os tumores que têm sido referidos como estando associados a este tipo de microvasculite incluem carcinoma da próstata, de pequenas células do pulmão, renal e do endométrio. Geralmente, os doentes queixam-se de febre, dor progressiva, parestesias e fraqueza muscular das extremidades, com maior envolvimento dos membros inferiores de forma assimétrica. Pode

ainda acompanhar-se de poliartralgias, eritema nodoso e outras síndromes paraneoplásicas, como síndrome de Eaton – Lambert e secreção inapropriada da hormona antidiurética. A hiperproteinorraquia é típica destas situações, sem que se evidenciem outras alterações do sistema nervoso central. Os músculos exibem habitualmente desnervação atrofica e os nervos degeneração axonal.

A púrpura de Henoch – Schönlein tem sido referida na literatura como associada a neoplasias sólidas, nomeadamente ao carcinoma epidermóide do pulmão e carcinomas da próstata.⁴⁰ Os doentes descritos na literatura com as duas entidades apresentam-se com poliartralgias e artrite, *rash* purpúrico dos MI, hematúria, proteinúria, melenas, dores abdominais e hemoptises. As alterações laboratoriais incluem imunocomplexos circulantes, elevação da IgA sérica e elevação dos componentes do complemento.

A arterite temporal também tem sido descrita em doentes com neoplasia (renal, cerebral, pulmonar e uterina), numa incidência que varia entre 3,5% e 16% o que não difere significativamente da população em geral, no grupo etário em que esta patologia é mais prevalente.³⁸ Mesmo parecendo existir risco ligeiramente aumentado de desenvolver neoplasia nos doentes com arterite de células gigantes, o longo intervalo de tempo entre o início do quadro de arterite e o da neoplasia é inconsistente como mecanismo paraneoplásico.⁴

A poliarterite nodosa, só muito raramente foi documentada em associação a tumores sólidos.

A síndrome de Churg-Strauss também foi caracterizada como síndrome paraneoplásica, associada a melanoma.⁴¹

Os mecanismos etiopatogénicos das vasculites parecem ser múltiplos, dada a vasta variedade de neoplasias com possível envolvimento vascular. No entanto, os mais consensuais encontram-se enumerados no Quadro III.

O quadro de vasculite exige o diagnóstico diferencial com uma série de condições que podem mimetizar uma vasculite (Quadro IV). O mixoma auricular é um tumor benigno raro, mais característico do sexo feminino, cujo diagnóstico é frequentemente sugerido por sintomas cardíacos ou embólicos, no entanto nem sempre estes constituem a primeira apresentação. Sinais sistémicos tais como febre, artralgias e artrite, mialgias e manifestações cutâneas que confundem o diagnóstico sugerindo vasculites e colagenoses inauguram por vezes o quadro clínico. Os sinais cutâneos po-

Quadro III. Mecanismos etiopatogénicos das vasculites e vasculopatias associadas a neoplasia

1. Os antígenos tumorais induzem a formação de imunocomplexos que se depositam na parede dos vasos, ou estimulam uma reacção autoimune contra os vasos.
2. Embolização tumoral.
3. Invasão dos vasos pelo próprio tumor.
4. As citocinas produzidas pela neoplasia podem desencadear reacções imunológicas contra os vasos.
5. A maior predisposição para infecções víricas ou bacterianas potenciais indutoras de imunocomplexos.

dem incluir fenómeno de Raynaud atípico, ocorrendo consideravelmente antes dos outros sinais e traduzido por máculas ou maculo-pápulas eritematosas nas extremidades dos dedos, nas palmas e plantas e sob a forma de placas eritematosas dos antebraços, pernas e coxas.⁴² Quando há evidência de isquemia o diagnóstico é mais facilmente suspeitado. A distribuição das manifestações cutâneas depende da localização dos microtrombos ou da substância mixomatosa. As alterações sistémicas têm em parte sido atribuídas à produção de inter-

Quadro IV. Diagnóstico diferencial de vasculite

Neoplásicas:

- Angioendoteliomatose
- Granulomatose linfomatosa
- Linfoma sinonasal não Hodgkin

Infeciosas:

- Bacterianas
- Fúngicas
- Exantemas víricos

Imunológicas:

- LES
- Púrpura trombocitopénica imune

Paniculites:

- Eritema nodoso
- Doença de Weber - Christian

Êmbolos de colesterol

Êmbolos no contexto do mixoma auricular

Arteriopatia causada por radioterapia

leucina 6 pelas células mixomatosas. Por vezes a destruição das artérias pelos êmbolos mixomatosos conduz à formação de aneurismas, principalmente a nível da circulação periférica, podendo no entanto afectar a circulação renal, esplénica e mesentérica, levantando outras hipóteses diagnósticas como arterite nodosa ou infecciosa.

O tratamento do tumor consiste na sua excisão cirúrgica, conduzindo este tratamento ao total desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença, na maioria dos doentes.

A realização de ecocardiograma está recomendada sempre que o quadro cutâneo-sistémico seja atípico para colagenose ou embolização de colesterol e quando erupção maculo-papular distal, livedo ou sinais de isquémia das extremidades estejam presentes.

Embora as neoplasias representem apenas 5% dos doentes com vasculites³⁸ e não existam marcadores específicos para a presença de neoplasia, o quadro de púrpura cutânea crónica e de anemia deve fazer suspeitar fortemente de neoplasia oculta e exigir despiste de doença linfoproliferativa ou de outra neoplasia.⁴³

Necrose digital

A presença de isquemia digital, com atrofia das polpas digitais e lesões cicatriciais ou gangrena, é uma manifestação paraneoplásica pouco comum que pode associar-se a carcinoma do pulmão, do intestino delgado, do rim e da mama.^{3,4,44,45} Os mecanismos subjacentes incluem: espasmos arteriais desencadeados pela neoplasia; oclusão vascular secundária a estado de hipercoagulabilidade e vasculite necrotizante paraneoplásica. Geralmente, o tratamento da neoplasia reduz ou reverte o quadro isquémico.

Eritromelalgia

Aproximadamente 40% dos quadros de eritromelalgia são secundários e, destes, 20% dos doentes apresentam doença mieloproliferativa (policitémia *vera* e trombocitémia essencial).⁴⁶ São queixas clínicas frequentes a dor severa de tipo queimadura a nível dos pés, e mais raramente das mãos, com eritema e calor local, sendo os sintomas vulgarmente despertados pela exposição ao calor ou pelo exercício físico. Estas manifestações podem preceder o diagnóstico da neoplasia, desde vários meses a anos, pelo que é recomendado que estes doentes efectuem hemogramas regulares e sejam mantidos sob vigilância. O tratamento das crises con-

siste no arrefecimento da pele, elevação do membro e ácido acetilsalicílico. A terapêutica de fundo inclui o tratamento da doença hematológica e antiagregação plaquetar.

Artropatia tipo Jaccoud

Está tipicamente associada ao LES, tendo sido também descrita em relação com o carcinoma do pulmão.⁴⁷ Caracteriza-se por artralguas e alterações não erosivas, altamente deformantes das articulações das mãos, comumente com desvio cubital redutível, deformidades em flexão das MCF e, por vezes, alterações típicas em «pescoço de cisne» dos dedos. Distingue-se da poliartrite carcinomatosa pela sua instalação insidiosa, ausência de artrite, envolvimento simétrico e preferencial das mãos, com predomínio de deformidades.

Síndrome Lúpus *like*

A associação entre LES e neoplasia foi descrita em vários casos de doença de Hodgkin, de síndromes mielodisplásicas, de timomas, de tumores do pulmão, da mama, do ovário e do testículo.^{4,48} O quadro clínico incluiu o atingimento seroso, hematológico (leucopenia), articular (artrite não deformante), pulmonar (pneumonite), renal (glomerulonefrite), vascular (fenómeno de Raynaud com isquemia digital) e imunológico (anticorpos anti-nucleares e antifosfolipídicos positivos). A neoplasia é geralmente diagnosticada antes do quadro de LES.

A corticoterapia é muitas vezes eficaz no alívio dos sintomas.

Osteomalácia oncogénica

Trata-se de uma forma rara de osteomalácia, que tem sido associada a neoplasias benignas de origem mesenquimatosa envolvendo o osso e tecidos moles, a hemangiomas esclerosantes ou cavernosos e, menos frequentemente, a tumores malignos, designadamente da próstata e da mama. Caracteriza-se por hipofosfatémia, hiperfosfatúria, baixa concentração plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol, normocalcémia, elevação da fosfatase alcalina, acentuada desmineralização óssea e osteomalácia. Clinicamente os doentes referem dores ósseas generalizadas, acentuada fraqueza muscular que pode levar a completa impotência funcional e apresentam fracturas espontâneas. O diagnóstico é muitas vezes protelado.

A patogénese é sugerida como sendo mediada por um factor humoral produzido pelo tumor, que

inibe a reabsorção tubular renal do fosfato. Outras hipóteses apontadas são a produção tumoral de antagonistas da vitamina D e a indução de alterações do metabolismo desta vitamina.⁶

A terapêutica curativa inclui a ressecção tumoral e, nos casos em que tal não seja possível, o tratamento com fosfato e 1,25-dihidroxicolecalciferol, na dose de 0,25 a 0,1 µg/dia, conduzem a correção do balanço do fósforo e das alterações histológicas.⁴⁹

Artrite piogénica

A artrite séptica causada por bactérias entéricas, pouco usuais, foi descrita como uma manifestação tardia da neoplasia do cólon, podendo, no entanto, ser o primeiro sinal desta. O estudo do cólon deve ser empreendido sempre que um desses agentes patogénicos seja isolado.⁵⁰

A artrite séptica do ombro pode acontecer após tratamento de neoplasia da mama homolateral.

Reticulohistiocitose multicêntrica

A ocorrência de neoplasia em 1/3 dos doentes com reticulohistiocitose multicêntrica (precedendo o diagnóstico da neoplasia) e a regressão do quadro após o tratamento tumoral com sucesso, sugerem fortemente o seu comportamento paraneoplásico. Foi identificada em associação a neoplasia da mama.⁵¹ Clinicamente, caracteriza-se por artrite simétrica destrutiva e deformante das mãos, com lesões nodulares subcutâneas. A histologia evidencia histiócitos gigantes, com citoplasma contendo material PAS positivo.⁴

Neoplasias no contexto das doenças reumáticas

A existência de risco aumentado de transformação neoplásica nas doenças reumáticas foi estabelecida em várias entidades, designadamente para a artrite reumatóide, a síndrome de Felty, o LES, a esclerose sistémica, a dermatomiosite e a Síndrome de Sjögren.¹ O risco está significativamente elevado após um longo curso da doença, como resultado da desregulação imune por ela conferida. A evolução da autoimunidade para malignidade foi especialmente bem estudada na Síndrome de Sjögren (SS). Os doentes com esta síndrome apresentam um risco acrescido de 44 vezes de desenvolvimento de linfomas, em relação à população em geral. Estima-se o risco em 2,6% aos 5 anos e 3,9% aos 10 anos.¹ Estes linfomas têm em 50% dos casos origem nas glândulas salivares, podendo, no entanto, atingir outro órgão ou tecido, nomeada-

Quadro V. Factores de risco para o desenvolvimento de linfoma, na Síndrome de Sjögren

- Aumento de volume das parótidas.
- Existência de adenomegalias ou esplenomegália.
- Diminuição do nível sérico de imunoglobulinas, designadamente de IgM.
- Presença de gamapatia monoclonal sérica ou urinária.
- Redução do factor reumatóide.
- Crioglobulinémia mista tipo II, condicionadora de fenómenos de vasculite e púrpura.
- Diminuição dos níveis séricos de complemento, nomeadamente de C4.

mente o estômago, a nasofaringe, a pele, o pulmão, o fígado e as glândulas lacrimais. Têm filiação linfóide nas células B e são designados de Linfomas B da Zona Marginal. Esta transformação maligna passa por uma primeira etapa de transformação de policlonalidade em monoclonalidade e, finalmente, pela translocação do oncogene BCL₂ para o locus da cadeia pesada do cromossoma 14. Cerca de 50% dos doentes com SS têm proteínas monoclonais no soro, porém o anticorpo monoclonal do isotipo 17-109, que identifica o subgrupo de factor reumatóide V KIIIb, está presente em todos os doentes que desenvolvem linfomas.⁵² Actualmente, consideram-se como factores preditivos de um maior risco de transformação em linfoma os referidos no Quadro V.

Dados epidemiológicos apontam o desenvolvimento de gamapatia monoclonal como um sinal precoce de transformação maligna na artrite reumatóide (AR).⁵²

Os doentes com Esclerodermia têm risco acrescido de desenvolver neoplasias de 2,1 vezes mais, sendo as neoplasias associadas mais comuns, as da mama e do pulmão.²³ O risco relativo destes doentes evoluírem para carcinoma do pulmão é de 8,3 vezes, apresentando todos os doentes fibrose pulmonar prévia.⁵³ A maioria das neoplasias da mama surgem com uma relação temporal com a esclerodermia de cerca de 2 anos, podendo anteceder o diagnóstico da esclerodermia, o que sugere a possibilidade de se tratar de uma síndrome paraneoplásica ou da existência de uma predisposição genética comum. Os doentes, com esclerodermia apresentam ainda um risco 3,3 vezes maior de manifestar neoplasias cutâneas.¹

Cuttner *et al* consideraram a presença de doença autoimune como um factor de risco para o desenvolvimento de Linfoma não Hodgkin. Numa série de 278 doentes com doença de Hodgkin encontraram 13% como tendo tido doença autoimune prévia, contra 5% no grupo de doentes com outras patologias hematológicas. De acordo com os autores, a incidência aumentada de malignidade deveu-se tanto às características das doenças autoimunes como ao uso de terapêuticas imunossupressoras para o seu controlo.⁵⁴ Kinlen verificou um aumento da incidência de linfoma não Hodgkin de 9,7 vezes nos doentes com artrite reumatóide após uso de imunossupressores e de 2,5 vezes nos doentes com artrite reumatóide que não usaram terapêutica imunossupressora.⁵⁵ Tem sido sugerido que o uso destas terapêuticas confere um estado imunológico permissivo ao desenvolvimento de linfoma, em populações susceptíveis. Alguns exemplos: a ciclofosfamida tem sido relacionada com o desenvolvimento de neoplasia da bexiga e de neoplasias hematológicas; o uso de metotrexato em baixas doses⁵⁶ e o uso de azatioprina ao aparecimento de linfoma e a utilização de ciclosporina ao desenvolvimento de linfoma e neoplasias cutâneas. Apesar desta clara associação da transformação maligna à terapêutica, os estudos mais recentemente publicados em doentes com LES, indicam que a evolução maligna ocorre precocemente e não numa fase tardia da doença.⁵⁷

Manifestações reumáticas relacionadas com a terapêutica das neoplasias

Os doentes com neoplasias podem desenvolver manifestações reumáticas ou doença autoimune, após tratamento com quimioterapia. As primeiras referências a esta associação foram em doentes com neoplasia da mama, que utilizaram terapêutica adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracilo ou doxorrubicina e fluorouracilo. Os sintomas surgiram entre 2 a 16 meses após completarem o tratamento e consistiram em artralgiás, artrite, mialgiás, edema periarticular e tenosinovite. Noutra série de doentes com carcinoma da mama, pós quimioterapia, Michl *et al* descreveram um caso de LES numa doente com anemia hemolítica autoimune prévia, apontando a hipótese da quimioterapia estimular os mecanismos autoimunes.⁵⁸ Nas séries de Warner, também em doentes com neoplasia da mama, 9 de 23 doentes que utilizaram tamoxifeno apresentaram manifestações reumáticas, precocemente após início

do tratamento. Noutro estudo, 3 doentes exibiram quadro de poliartrite após o tratamento com tamoxifeno.⁵⁹

Outros sintomas foram descritos com o uso de outros citotóxicos, designadamente: fenómeno de Raynaud após uso de bleomicina, vinblastina e cisplatina; isquemia digital associada ao 5-fluorouracilo e síndrome esclerodermia *like* caracterizado por Raynaud, espessamento cutâneo e fibrose pulmonar, em relação com tratamento com bleomicina.²³

O tratamento de neoplasias com imunomoduladores tem sido associado ao desenvolvimento de autoanticorpos e de doenças autoimunes. A produção de anticorpos antitiroideus e anticorpos associados à hepatite autoimune, bem como quadros de poliartrite simétrica e de LES têm sido referidos ao uso de interferon α e γ . Num estudo utilizando interferon α para tratamento de síndrome carcinóide 19% de 135 doentes desenvolveram doença autoimune que incluiu doença autoimune da tiróide, LES, anemia perniciosa e vasculite. Estes dados desaconselham o uso do interferon em doentes com características clínicas ou laboratoriais sugestivas de autoimunidade.²³

Os mecanismos da associação entre a quimioterapia e manifestações autoimunes não são totalmente claros e poderão ser multifactoriais, incluindo a menopausa precoce com desaparecimento dos estrogéneos endógenos.⁶⁰

Conclusão

A relação entre malignidade e manifestações reumáticas é complexa. A coexistência das duas entidades sugere um mecanismo patogénico comum, especialmente quando uma estreita relação temporal pode ser estabelecida entre ambas. Os sintomas reumáticos podem constituir a primeira tradução de malignidade, sendo o seu reconhecimento importante para o tratamento precoce da neoplasia subjacente. Apesar de ser geralmente aceite que a presença destes sintomas é indicador de mau prognóstico, 1/3 destes casos apresentam remissão prolongada após tratamento da neoplasia.¹

Embora não seja consensual, a procura exaustiva de neoplasia na avaliação inicial das síndromes reumáticas não está recomendada, a não ser que se revistam de especificidades sugestivas de malignidade, ou se trate de um doente com risco elevado de neoplasia. Esta revisão identifica cla-

ramente algumas síndromes que exigem o despiste de neoplasia tanto logo de início como a intervalos regulares, destacando-se a DM, a síndrome de Eaton-Lambert, a osteoartropatia hipertrófica, a poliartrite do idoso com instalação explosiva e assimétrica, a polimialgia reumática com características atípicas, a fasciíte eosinofílica com fraca resposta à corticoterapia, a síndrome fasciíte palmar e artrite, o eritema nodoso que se prolonga por um período superior a 6 meses e os quadros de fenómeno de Raynaud e de vasculite leucocitoclástica, com início após os 50 anos.

As doenças reumáticas podem tornar-se condições pré-malignas, consequência ou não da terapêutica usada para o seu controlo. A presença de gamapatia monoclonal na AR e do anticorpo monoclonal 17-109 na SS são sinais preditivos de transformação maligna.

Uma alta prevalência de ANAs é frequentemente identificada nos doentes com neoplasias, embora o seu significado clínico e biológico permaneça por estabelecer, não sendo claro se se trata de um epifenómeno ou se reflecte resposta autoimune a antigénios nucleares implicados na transformação neoplásica. A presença de ANAs não está associada a nenhuma sintomatologia específica, porém os sintomas reumatismais paraneoplásicos são mais frequentes nos doentes com ANAs positivos.¹⁵

Apesar de tudo o que foi publicado nas últimas duas décadas sobre este tema e da investigação que tem sido realizada, trata-se de uma área onde ainda muito continua por conhecer, nomeadamente no que diz respeito aos mecanismos paraneoplásicos e à caracterização da especificidade molecular dos marcadores serológicos na malignidade, do seu valor diagnóstico e do significado no seu prognóstico.

Endereço para correspondência

Maria Gorete Bernardes de Jesus
Rua do Reguinho, Edifício Quarto Crescente,
Lote 2 – 2º Esq.
3850-120 Albergaria-a-Velha
Telf: 234 190 903
Tlm: 965 307 890
E-mail: goretjesus@netvisao.pt

Referências

- Jochanan E, Naschitz, ItzhaK, Michael Rozenbaum, Elimelech Zuckerman, Daniel Yeshurun. Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
- Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 40: 90-93.
- Carsons S. The Association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin in Oncol* 1997; 24: 360-372.
- Adel G. Fam MD, FRCP (C). Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clin Rheumatol* 2000; 14:515-533.
- Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
- José António Pereira da Silva e Carlos Alberto Filipe. Síndromes paraneoplásicas. Prémio Bial de Medicina Clínica 1988. Porto 1990.
- Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analyses. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 220-232.
- Howard PC, Telander RL, Hoffamn AD, Bungert EO. Hypertrophic osteoarthropathy in association with pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 538-541.
- Miyachi H, Akizuki M, Mimori T, Yoshida S, Homma M. Hypertrophic osteoarthropathy, cutaneous vasculitis, and mixed-type cryoglobulinemia in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 825-829.
- Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995; 75: 2954-2958.
- Golstraw P, Walbaum PR. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. *Thorax* 1976; 31: 205-211.
- Jao Jy, Barlow JJ, Krant MJ. Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy, spider angiomas, and estrogen hyperexcretion in neoplasia. *Ann Int Med* 1969; 70: 581-584.
- Martinez-Lavin M, Castillegos G. Ferritin and prostaglandins in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1986; 13: 834-836.
- Eggelmeijer T, Macfalclane JD. Polyarthrititis as the presenting symptoms of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1992;54:556-557.
- Solans-Laue R, Perez-Bocanegra C, Salut-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus* 2004;13: 159-164.
- Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. Current aspects of paraneoplastic acute polyarthrititis. *Rev Med Interne* 1992; 13: 195-199.
- Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthrititis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983; 10: 826-828.
- Naschitz JE, Slobodin G, Yeshurun D, Rosenbaum M, Rosner I. Atypical polymialgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1997; 157:2381.
- Van Besien K, Ticot G, Hoffman R. Relapsing polychondritis: a paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1992; 40: 47-50.
- Jean Dudler, Jean-Charles Gerster, Alexander So. Polyarthrititis and pitting oedema. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 142-147.
- Rogues A-M, Vidal E, Boudinet F et al. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J*

- Rheumatol 1993; 20: 1786-1787.
22. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlo MA & Little AH. Amyloid arthritis simulating rheumatoid disease in five patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1973; 55:142-154.
 23. M Abu-Shakra, D Buskila, M Ehrenfeld, K Conrad, Y shoefeld. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-441.
 24. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-1859.
 25. Rachima Maoz C, Langevitz P, Livneh A, et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-324.
 26. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhang O, Allender E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis: a population - based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
 27. O'Neill JH, Murray NMF, Newsom - Davis J. The Lambert-Eaton myastenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-582.
 28. Josef Dalmau, MD, PhD Myrna R Rosenfeld, MD, PhD. Paraneoplastic syndromes of the nervous system - III. *UpToDate Online* 13.2.
 29. Urich H, Wilkinson M. Necrosis of the muscle with carcinoma: myositis or myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 38: 398-407.
 30. Lakhnpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 221-231.
 31. Shiel WC, Prete PE, Jason M, Andrews BS. Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non - ovarian carcinomas: new syndrome. *Am J Med* 1985; 79: 640-644.
 32. Ameratunga R, Daly M, Caughey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol* 1989; 16: 406-409.
 33. Khraishi M, Howard B, Little H. A patient with Werner's syndrome and osteosarcoma presenting as scleroderma. *J Rheumatol* 1992; 19: 810-813.
 34. Decross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92: 570-572.
 35. Lester E, Mertz MD, Doyt L, Conn MD. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 39-46.
 36. Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 222-230.
 37. Kois JM, Sexton M, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 69-74.
 38. Razzelle Zurzrock, Philip R. Cohen, Avi Markowitz. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994; 154: 334-340.
 39. Oh SJ, Slaughter R, Harrell L. Paraneoplastic vasculitic neuropathy: a treatable neuropathy. *Muscle nerve* 1991; 14: 152-156.
 40. Garcias VA, Herr HW. Henoch - Schölein purpura associated with cancer of prostate. *Urology* 1982; 19:155-158.
 41. Cupps TR, Fauci AS. Neoplasm and systemic vasculitis: a case report. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 475-477.
 42. M.-T. Le Cam, M. Duterque. Atrial myxoma: cutaneous manifestations. *Ann de dermatologie et de vénéréologie* 1999; 126:132.
 43. Garcia-Porrúa C, González-Gay M. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1133-1135.
 44. Wytock DH, Bartholomew LG, Sheps SG. Digital ischemia associated with small bowel malignancy. *Gastroenterology* 1983; 84: 1025-1027.
 45. Petri M, Fye KH. Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12: 800-802.
 46. Zurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105-109.
 47. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's - type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989; 16: 1278-1280.
 48. Wallach HW. Lupus - like syndrome associated with carcinoma of the breast. *Arch Intern Med* 1977; 137:532-535.
 49. Harvey JN, Gray C, Belchetz PE. Oncogenous osteomalacia and malignancy. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 379-384.
 50. Fallon SM, Guzik HG, Kramer LE. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. (Letter). *J Rheumatol* 1986; 13: 662-663.
 51. Janssen BA, Kencian J, Brooks PM. Close temporal and anatomic relationship between multicentric reticulohistiocytosis and carcinoma of the breast. *J Rheumatol* 1992; 19: 322-325.
 52. Shokri F, Mageed RA, Maziak RA, et al. Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome: evidence of selective expansion of a B-cell subset characterized by the expression of cross-reactive idiotypes. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1128-1136.
 53. Benedek TG. Neoplastic associations of rheumatic diseases and rheumatic manifestations of cancer. *Clin Geriatr Med* 1998; 4: 333-355.
 54. Janet Cuttner, Harry Spiera, Kevin Troy, Sylvan Wallenstein. Autoimmune Disease is a risk factor for the development of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Rheumatol* 2005; 32: 10.
 55. Kinlen LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992; 5: 363-371.
 56. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-1751.
 57. Malignancy and Rheumatic Disease - A Real Association? Editorial. *J Rheumatol* 2005; 32:10.
 58. Michl I, Zielinski CC. More. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2051-2052.
 59. Creamer P, Lim K, George E, Dieppe P. Acute inflammatory polyarthritis in association with tamoxifen. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 583-585.
 60. Amft N, D'Cruz D. Postchemotherapy connective tissue diseases - more than just rheumatism? *Lupus* 1996; 5: 255-256.



LYMPHOCYTE CERULOPLASMIN
AND BEHÇET'S DISEASE

Rita Oliveira, João Banha,
Fátima Martins, Eleonora Paixão,
Dina Pereira, Filipe Barcelos,
Ana Teixeira, José Vaz Patto,
Luciana Costa

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge,
Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa,
Hospital Reynaldo dos Santos,
Instituto Português de Reumatologia

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease (BD) is a rare chronic inflammatory disorder of unknown aetiology. However, it has been postulated that a dysregulation of the prooxidant/antioxidant balance may be important to its pathogenesis. Ceruloplasmin (CP) is an acute phase protein expressed at the surface of peripheral blood lymphocytes (PBL) with antioxidant properties and with a relevant role in iron (Fe) metabolism.

Objectives: To study CP expression at the surface of PBL (PBLCP) in patients with BD.

Material and Methods: We measured serum CP and PBLCP obtained from BD patients (n=10) and respective controls (n=10) using nephelometry and flow cytometry techniques, respectively. Additionally, haematological parameters, biochemical Fe metabolism markers [serum Fe, serum ferritin, serum transferrin, total Fe binding capacity (TIBC), transferrin saturation] and non-specific markers of inflammation [serum C reactive protein (CRP), β_2 -microglobulin] were measured in all individuals.

Results: Despite the absence of significant differences between the two study groups when comparing serum CP, a significant difference in PBLCP was found in BD patients mainly due to a significant decrease of CP expression at the surface of CD3⁺CD56⁺ lymphocytes. Also, a significant decrease of PBLCP was observed in patients treated with azathioprine compared to patients that were not being treated with this drug.

Conclusions: According to this study, we suggest that the significant decrease of PBLCP observed in BD patients might be due to azathioprine treatment and not directly related to the pathophysiology of BD.

Key-Words: Behçet's disease; Ceruloplasmin; Prooxidant/antioxidant Balance; Lymphocytes; Azathioprine.

RESUMO

Introdução: A Doença de Behçet (DB) é uma doença crónica rara de etiologia desconhecida. Estudos anteriores mostram que um desequilíbrio no balanço pró-oxidante/antioxidante é importante para a sua patogénese. Por outro lado, a ceruloplasmina (CP) é uma proteína de fase aguda expressa à superfície de linfócitos do sangue periférico de humanos (CPL), com actividade antioxidante e com um papel relevante no metabolismo do ferro (Fe).

Objectivos: Estudo da expressão da CPL em indivíduos com DB.

Material e Métodos: Mediu-se a CP sérica e a CPL em doentes com DB (n=10) e controlos (n=10), utilizando técnicas de nefelometria e citometria de fluxo, respectivamente. Adicionalmente, determinaram-se parâmetros hematológicos, marcadores bioquímicos séricos do metabolismo do Fe [Fe, ferritina, transferrina, capacidade total de fixação do Fe, saturação de transferrina] e marcadores inespecíficos de inflamação [proteína C reactiva (PCR) e β_2 -microglobulina] em todos os indivíduos.

Resultados: Apesar de não existirem diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à CP sérica, observou-se nos doentes uma diferença significativa na CPL devido essencialmente ao decréscimo significativo da expressão da CP à superfície dos linfócitos CD3⁺CD56⁺. Contudo, a análise comparativa da CPL entre indivíduos com DB medicados com azatioprina e não medicados, mostrou a existência de uma diminuição significativa da CPL nos indivíduos tratados com este medicamento.

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que o decréscimo da CPL verificado nos doentes com DB está associada a um efeito da medicação e não à fisiopatologia desta doença.

Palavras-chave: Doença de Behçet; Ceruloplasmina; Balanço pró-oxidante/antioxidante; Linfócitos; Azatioprina.

LYMPHOCYTE CERULOPLASMIN AND BEHÇET'S DISEASE

Rita Oliveira*, João Banha**, Fátima Martins**, Eleonora Paixão***, Dina Pereira****
Filipe Barcelos*****, Ana Teixeira*****, José Vaz Patto*****, Luciana Costa*****

Introduction

Behçet's disease (BD) is a rare chronic vasculitis of unclear aetiology.¹ BD is characterized by recurrent oral and genital ulcers, skin and ocular lesions (uveitis and retinal vasculitis). Other manifestations include arthritis, thrombophlebitis, arterial lesions (arterial occlusion and aneurysm), central nervous system (CNS) involvement and gastrointestinal ulcerations.²

Since there is no specific laboratory marker for BD, its diagnosis still remains clinical. Therefore, the diagnostic criteria proposed by the «International Study Group of Behçet's Disease» (ISGBD) in 1990 are widely accepted.³ According to these criteria BD patients are characterized as having recurrent oral ulcers and, at least, two of the following symptoms: recurrent genital ulcers, eye lesions, skin lesions or positive pathergy test.

Although the aetiology of BD remains unknown, several reports suggest an excessive production of reactive oxygen species (ROS) by activated neutrophils. Also, a diminished enzymatic antioxidant activity might have a crucial role in tissue lesions characteristic of this disease.^{4,5} Particularly, it has been

described in BD patients an increase in the plasma levels of some oxidative stress markers such as nitric oxide (NO), nitrite, nitrate⁶ and malondialdehyde (MDA),⁷ a final product of the lipid peroxidation from ROS action. Other reports showed a decrease in plasma glutathione peroxidase (GSH-Px) activity⁷ as well as in the activity of reduced glutathione (GSH),⁸ suggesting a decrease of the antioxidant activity in these patients. Additionally, dysregulation in lipid metabolism has been reported in BD patients including the increase of lipoproteins, lipid hydroperoxides and susceptibility to oxidation of low density lipoproteins (LDL)⁹ associated with a decrease of paraoxonase (PON) activity, indicating the development of an endothelial dysfunction.

Ceruloplasmin (CP) is an abundant plasma α_2 -glycoprotein included in a family of proteins called multicopper oxidase enzymes.¹⁰ CP contains three types of spectroscopically distinct copper (Cu) sites which incorporate 6 or 7 Cu atoms during CP biosynthesis. Although the liver is the predominant source of serum CP, extrahepatic CP gene expression has been demonstrated in many tissues including lungs, testicles and CNS.¹¹ Recently preliminary studies by our group showed that peripheral blood lymphocytes (PBL) are able to synthesize CP,¹² expressing it at their surface¹³⁻¹⁶ and releasing it into the extracellular milieu.¹⁷

CP possesses an antioxidant role due to its ferroxidase activity in iron (Fe) metabolism.¹¹ The oxidation of ferrous ion (Fe^{2+}) to ferric ion (Fe^{3+}) by CP is thought to reduce oxidative stress by preventing the Fenton reaction in which Fe^{2+} generates ROS. This reaction is also crucial for the Fe mobilisation and release from cellular stores for uptake by the circulating iron transport protein transferrin (Tf).¹⁸

It has been shown that humans with mutations in the CP gene (aceruloplasminemia patients) have Fe accumulation in the brain leading to neurodegeneration.¹⁹ Also, CP knockout mice ($\text{CP}^{-/-}$) show excessive Fe content in the brain with ageing.²⁰

*Research Assistant, Unidade de Investigação e Desenvolvimento em Imunologia (UI&DI), Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), Lisboa, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL)

**Research fellowship, UI&DI, INSA, Lisboa

***Coordinator of the Laboratório de Imunologia, INSA, Lisboa

****Statistician, Observatório Nacional de Saúde, INSA, Lisboa

*****Hospital Assistant/Director of the Serviço de Imunoterapia, Hospital Reynaldo dos Santos (HRS), Vila Franca de Xira

*****Trainee Rheumatologist, Instituto Português de Reumatologia (IPR), Lisboa

*****Rheumatologist/Clinical Director, IPR, Lisboa

*****Rheumatologist/President of Administration, IPR, Lisboa

*****Coordinator of UI&DI, INSA, Lisboa

The present study was elaborated in the following institutions: INSA, IPR and HRS.

Funding: the present study was financially supported by IPR and INSA

Moreover, CP may act as an acute phase reactant being involved in protective cellular mechanisms mediated by the immune system (IS). Accordingly, CP levels are increased in several clinical settings including infection, trauma and inflammation.¹⁰

An increase in serum CP was previously reported in BD patients.^{4,7} However, to our knowledge the expression of CP at surface of PBL has never been studied in these patients.

Objectives

The main goal of this work was to study CP expression at the surface of PBL in patients with BD.

Material and Methods

Individuals

Ten BD patients, that fulfilled the international criteria proposed by the ISGBD, of both genders, with more than 20 and less than 60 years old, were selected from the Instituto Português de Reumatologia (IPR) outpatient clinic for this study (BD group). All the assays were performed in 10 healthy blood donors age-gender matched, recruited from the Hospital Reynaldo dos Santos (HRS) [control (C) group].

Disease duration was 1-29 years ($11,7 \pm 2,7$ years, mean \pm standard error). At the time of blood collection, 50% of the patients were considered active and 50% inactive according to the clinical evaluation of the 4 previous weeks.

Of the ten patients, eight were receiving treatment, namely oral colchicine (30% of the BD group), azathioprine (50% of the BD group) and/or corticosteroids (30% of the BD group). The three patients receiving colchicine had the last intake 48h before blood collection, while in the five patients receiving azathioprine only one took it in the same day of the blood collection. The other four patients that were on azathioprine treatment were medicated more than 12h before sample collection. Also, corticosteroids had been administered more than 24h before blood collection.

All the patients in the study had typical involvement including oral (90%) and genital (60%) aphta, uveitis (40%), skin lesions (70%) and arthritis (40%).

Collection of total peripheral blood was done after all participants had given their informed consent.

Haematological and biochemical measurements

Cell blood count were performed in EDTA collected peripheral blood from volunteers using an automated haematology counter Coulter MAXM and included: measurement of haemoglobin concentration (Hb), red cell count (RBC), packed cell volume (PCV), mean cell volume (MCV), mean cell haemoglobin (MCH), mean cell haemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), white cell count (WBC) and differential white cell count.

Serum Fe and Tf were measured using an automated analyser BM/Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Roche) by a coloured enzymatic test. Tf saturation was calculated from the total iron binding capacity (TIBC) and serum Fe values. Quantitative measurements of serum ferritin (Ft) were performed by an immunometric assay using an Immulite analyser. Serum CP, C reactive protein (CRP) and β_2 -microglobulin (β_2m) were measured by nephelometry using a Beckman Image analyzer.

Flow cytometry analysis of surface expression of ceruloplasmin in peripheral blood lymphocytes

Fresh peripheral blood cells were obtained from 1 ml of EDTA collected peripheral blood. RBC were lysed in lysis solution (10mM Tris, 16mM NH_4Cl , pH 7.4) for 10 min at 37°C and the remaining white blood cells were then washed in PBS supplemented with 0.2% of bovine serum albumin (BSA), resuspended and plated in round-bottomed microtitre plates (Nunclon, Denmark) at 3×10^5 cells/well.

Cells were stained for CP using the rabbit anti-human CP (DakoCytomation, Denmark) as primary antibody (Ab) followed by incubation with a swine $F(ab')_2$ anti-rabbit FITC-conjugated as secondary Ab (DakoCytomation, Denmark). To determine CP's mean fluorescence intensity (MFI) in specific lymphocyte subsets, monoclonal Ab (mAb) CD4-PE, CD8-PE, CD19-PE or CD56-PE conjugated were used separately combined with mAb CD45-PerCP conjugated for lymphocyte gating and mAb CD3-APC conjugated for positive or negative selection of T cells. Non-stained cells were used as negative control, to determine autofluorescence. All mAb were purchased from Pharmingen.

After staining, cells were washed twice in PBS/BSA solution, resuspended in FACS Flow solution and flow cytometry analysis was performed using a FACSCalibur (Becton&Dickinson). Analysis of data was done using the CellQuest™ Software.

Results are presented in Arbitrary Units (AU) resulting from the ratio between the MFI of stained cells and the MFI of non-stained cells in the same population.

Statistical Analysis

All results were given as mean \pm standard error (SE). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Multiple comparisons between groups were performed using the Dunnett T3 Test. Values of $p \leq 0,05$ were accepted as statistically significant. SPSS Base 14.0 software was used to perform all statistical analysis (SPSS inc. 2005).

Results

In this work, 10 patients with BD [7 women (70%) and 3 men (30%)] and a control (C) group formed by 10 healthy blood donors [7 women (70%) and 3 men (30%)] were studied. The age for BD group was $42,7 \pm 3,1$ years old with a minimum of 23 and a maximum of 55 years old, while for the C group the age was $44,1 \pm 3,5$ years, in a range from 26 to 60 years old.

Results obtained concerning the measurement of haematological parameters showed no significant differences between BD and C groups.

Despite the absence of significant differences in serum Fe and Ft concentrations measured in both groups, significant increases ($p=0,014$) in serum Tf ($298,7 \pm 13,3$ mg/dL *vs* $251,5 \pm 10,7$ mg/dL; $p=0,014$)

and TIBC ($373,4 \pm 16,6$ mg/dL *vs* $314,4 \pm 13,4$ mg/dL) were observed in BD patients compared to controls (Table 1). However, no significant difference was found between BD patients and controls when comparing concentration of CP, CRP and β_2 m in serum (Table 1).

Additionally, results from flow cytometry analysis (Figure 1) showed a significant decrease of PBLCP from BD patients comparatively to controls ($48,4 \pm 7,7$ AU *vs* $77,7 \pm 10,9$ AU; $p=0,041$). This difference was mainly due to a significant decrease ($p=0,041$) of CP surface expression in CD3-CD56⁺ cells (NK cells) of BD patients when compared to CD3-CD56⁺ cells from controls ($164,3 \pm 37,5$ AU *vs* $323,62 \pm 57,6$ AU; Figure 2).

In order to understand these results, an additional comparison between PBLCP from BD patients under treatment and PBLCP from controls was performed. No significant differences were found between PBLCP from patients treated with colchicine (and/or corticosteroids) and PBLCP from controls (data not shown). However, BD patients treated with azathioprine showed a significant decrease of PBLCP ($p=0,005$) compared to controls ($29,7 \pm 3,7$ AU *vs* $77,7 \pm 10,9$, respectively; Figure 3). Also, a significant decrease of PBLCP ($p=0,026$) was found when comparing patients treated with azathioprine with non-azathioprine treated patients ($29,7 \pm 3,7$ AU *vs* $67,2 \pm 8,8$ AU, respectively; Figure 3). Moreover, no significant difference in PBLCP was found between non-azathioprine treated patients and controls ($67,2 \pm 8,8$ AU *vs* $77,7 \pm 10,9$, respectively; Figure 3).

Table 1. Iron metabolism and inflammatory proteins measured in serum from BD patients (BD group) and controls (C group).

Iron Metabolism Parameters	C group (Mean \pm SE)	BD group (Mean \pm SE)
Fe (μ g/dL)	103,2 \pm 5,7	105,3 \pm 10,3
Ft (ng/dL)	68,6 \pm 22,9	119,5 \pm 25,1
Tf (mg/dL) *	251,5 \pm 10,7	298,7 \pm 13,3
TIBC (mg/dL) *	314,4 \pm 13,4	373,4 \pm 16,6
Inflammatory proteins		
CP (mg/dL)	31,4 \pm 2,2	39,9 \pm 4,6
CRP (mg/dL)	0,3 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
β_2 -m (μ g/L)	983,2 \pm 68,3	1068,8 \pm 64,0

Fe – iron; Ft – ferritin; Tf – transferrin; TIBC – total iron binding capacity; CP – serum Ceruloplasmin; CRP – C Reactive Protein; β_2 m – β_2 -microglobulin; *: $p=0,014$.

Discussion

Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of certain disorders including BD.²¹ Disturbance in the prooxidant/antioxidant balance and the production of free radicals play a significant role in this process.⁴ On the other hand, Fe metabolism and oxidative stress are clearly interactive, especially under pathological conditions. In fact, Fe is extremely important due to its capacity of acting both as a donor and acceptor of electrons.²² However, this property allows Fe to be potentially toxic since it catalyses the conversion of hydrogen peroxide (H₂O₂) to free radicals. Proteins such as Tf

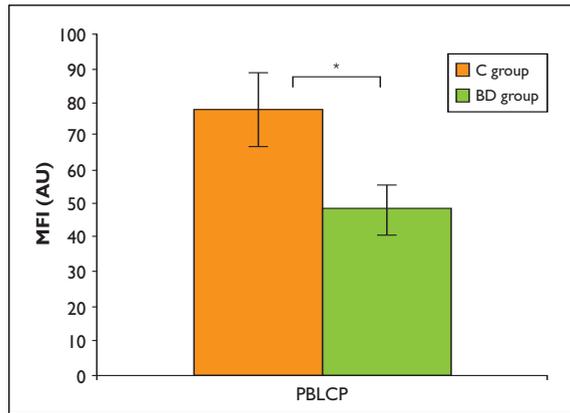


Figure 1. Mean fluorescence intensity (MFI) ratio of CP at the surface of peripheral blood lymphocytes (PBLCP) in BD patients (BD group) and controls (C group) (*: $p=0,041$).

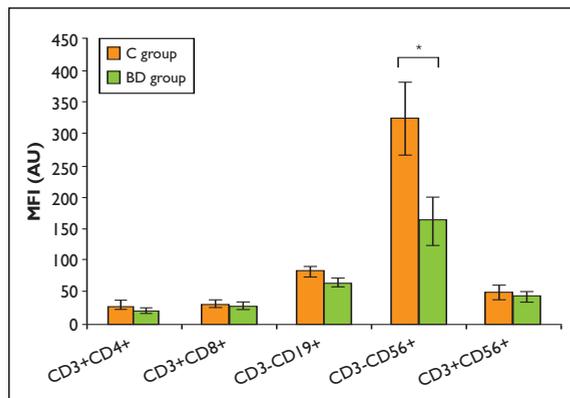


Figure 2. Mean fluorescence intensity (MFI) ratio of CP at the surface of lymphocyte subpopulations in BD patients (BD group) and controls (C group). CD3⁺CD4⁺ = T helper lymphocytes; CD3⁺CD8⁺ = T cytotoxic lymphocytes; CD3-CD19⁺ = B lymphocytes; CD3-CD56⁺ = Natural Killer (NK) lymphocytes; CD3⁺CD56⁺ = NKT lymphocytes (*: $p=0,41$).

and Ft help to prevent this oxidative attack by sequestering Fe and avoiding radicals formation and/or lipid peroxidation.²³

In this study, an increase in serum Fe and Ft concentrations and a significant increase of serum levels of Tf and TIBC were observed in the BD group comparatively to controls (Table I). These results suggest that the raise of Tf and Ft observed in BD patients may be related to a possible compensatory mechanism to limit oxidative stress in this disease.

During the active phase of the disease, BD is associated with many non-specific features of systemic inflammation, including an increase in the le-

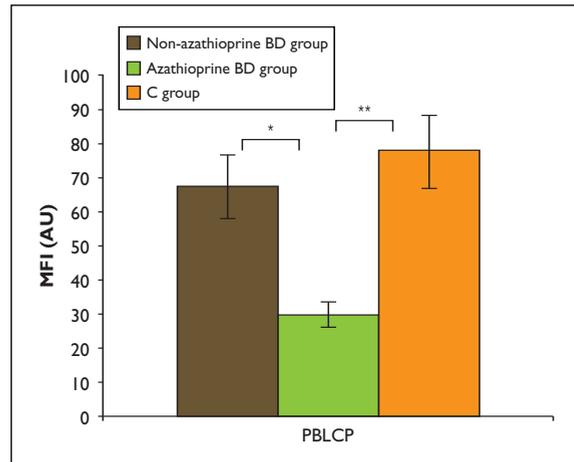


Figure 3. Mean fluorescence intensity (MFI) ratio of CP at the surface of peripheral blood lymphocytes (PBLCP) in BD patients treated with azathioprine (azathioprine BD group), non-azathioprine treated BD patients (non-azathioprine BD group) and control group (C group) (*: $p=0,026$; **: $p=0,005$).

vel of circulating pro-inflammatory cytokines, increased CRP and β_2m .²⁴ The results obtained in this study give additional support for these previous findings, since an increase of CRP and β_2m , although not significant, was found in BD patients comparatively to controls. On the other hand, serum CP is also considered an acute phase reactant. Accordingly, an increase of CP serum concentrations has already been reported in BD patients in other studies.²⁵ Although not statistically significant, results obtained in this study also showed an increase of serum CP levels in BD group compared to controls. However, a significant decrease in PBLCP was found in BD patients comparatively to controls. This decrease seemed to be due to a significant reduction of PBLCP observed in BD patients treated with azathioprine. In fact, these patients showed a significant decrease of PBLCP when compared to non-azathioprine treated BD patients. Furthermore, a decrease in PBLCP was also found when comparing azathioprine treated patients with the respective controls. Overall, these results suggest that azathioprine treatment might have a direct effect on CP expression at the cell surface of PBL.

Conclusions

The results obtained in this study suggest that the

significant decrease of PBLCP found in BD patients comparatively to controls is due to the azathioprine treatment and not related to BD. However, further studies including a larger number of patients are needed to fully understand the role played by PBLCP in BD pathophysiology.

Acknowledgements

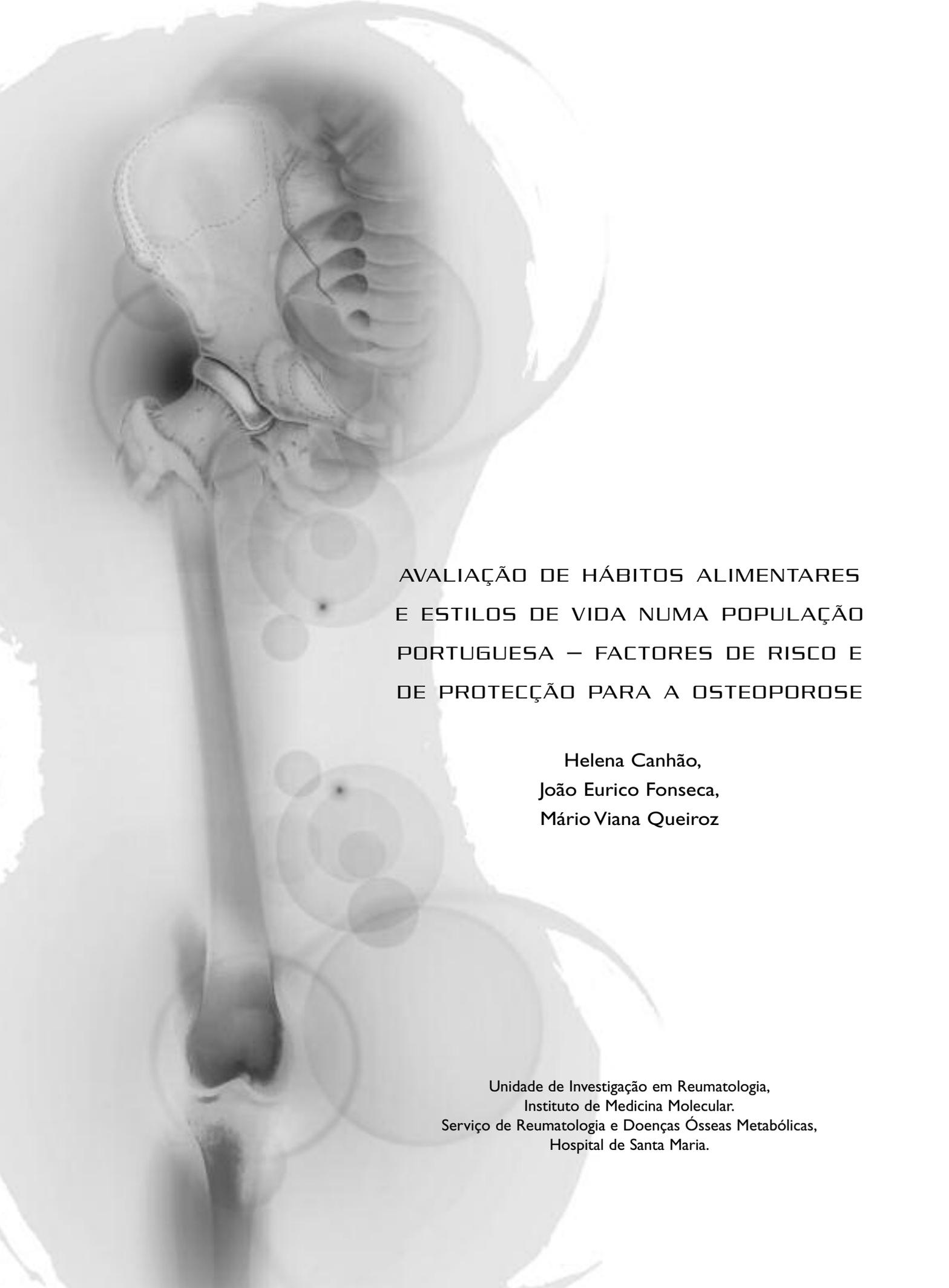
We would like to acknowledge the IPR for the funding to this project as well as all the members of *Núcleo de Diagnóstico do Centro de Biopatologia* from *Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge* for the collaboration on the laboratorial characterization of samples.

Corresponding author

Luciana Costa
Unidade de I&D em Imunologia
Centro de Biopatologia
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz
1649-016 Lisboa, Portugal

References

- Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.
- Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 183-188.
- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175-1183.
- Dogan P, Tanrikulu G, Soyuer U, Kose K. Oxidative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin, and copper levels in Behcet's disease. *Clin Biochem* 1994; 27: 413-418.
- Kose K, Yazici C, Cambay N, Ascioğlu O, Dogan P. Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med* 2002; 197: 9-16.
- Aydin E, Sogut S, Ozyurt H, Ozugurlu F, Akyol O. Comparison of serum nitric oxide, malondialdehyde levels, and antioxidant enzyme activities in Behcet's disease with and without ocular disease. *Ophthalmic Res* 2004; 36: 177-182.
- Kose K, Dogan P, Ascioğlu M, Erkilic K, Ascioğlu O. Oxidative stress and antioxidant defenses in plasma of patients with Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med* 1995; 176: 239-248.
- Dincer Y, Alademir Z, Hamuryudan V, Fresko I, Akcay T. Superoxide dismutase activity and glutathione system in erythrocytes of men with Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med* 2002; 198: 191-195.
- Orem A, Yandi YE, Vanizor B, Cimsit G, Uydu HA, Malkoc M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behcet's disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 217-224.
- Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis* 2006; 187: 238-250.
- Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439-458.
- Banha J, Penque D, Costa L. Synthesis of Ceruloplasmin by human peripheral blood lymphocytes. *Congress of the BioIron Society* 2005; 63.
- Banha J, Martins F, Costa L. Flow Cytometry Analysis of Ceruloplasmin Surface Expression in Peripheral Blood Leukocytes from Patients with Iron Deficient Anemia. *Euroconference on Clinical Cell Analysis* 2005.
- Costa L, Martins F, Fonseca A, et al. Ceruloplasmin expression in peripheral blood lymphocytes from Wilson disease patients. *Keystone Symposia Central nervous system inflammation: mechanisms, consequences and therapeutic strategies* 2005; 95.
- Theisen P, Banha J, Afonso B, et al. Ceruloplasmin surface expression in lymphocyte subpopulations: preliminary studies on pregnant women. *European Iron Club* 2004; 103.
- Costa L, Martins F. Iron metabolism and immune system: a new role for human ceruloplasmin? *European Iron Club* 2002; 65.
- Banha J, Martins F, Penque D, Costa L. Human Peripheral Blood Lymphocytes Express and Secrete Ceruloplasmin. *Young Investigator's Day (INSA)* 2006; 40.
- Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995; 56: 1749-1758.
- Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci* 2002; 22: 6578-6586.
- Ke Y, Ho K, Du J, et al. Role of soluble ceruloplasmin in iron uptake by midbrain and hippocampus neurons. *J Cell Biochem* 2006; 98: 912-919.
- Sepici-Dincel A, Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Kaymak-Karatas G, Onder M, Simsek B.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-1995.
- Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 333-339.
- Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
- Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A. Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32:377-382.



AVALIAÇÃO DE HÁBITOS ALIMENTARES
E ESTILOS DE VIDA NUMA POPULAÇÃO
PORTUGUESA – FACTORES DE RISCO E
DE PROTECÇÃO PARA A OSTEOPOROSE

Helena Canhão,
João Eurico Fonseca,
Mário Viana Queiroz

Unidade de Investigação em Reumatologia,
Instituto de Medicina Molecular.
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas,
Hospital de Santa Maria.

RESUMO

Introdução: São conhecidos vários factores que influenciam o risco de osteoporose (OP). Alguns, como a ingestão láctea, o consumo de café, de álcool e de tabaco e a actividade física são modificáveis e, o seu controlo, pode nalguns casos, contribuir para a prevenção da OP.

Objectivos: Identificar e caracterizar potenciais factores modificáveis de risco ou de protecção de osteoporose, em indivíduos portugueses saudáveis e avaliar associações com a idade e o sexo dos indivíduos. Avaliar os conhecimentos sobre osteoporose na população estudada e verificar se estes variavam com a idade e o sexo.

Métodos: Estudo transversal com aplicação de um questionário a uma população aleatória de indivíduos saudáveis de ambos os sexos com idades compreendidas entre os 18 e os 29 anos ou com idade igual ou superior a 50 anos. Foram quantificados os hábitos tabágicos e alcoólicos, a ingestão diária de cálcio, a actividade física e dados de conhecimentos sobre osteoporose.

Resultados: Foram avaliados 301 indivíduos, 199 do sexo feminino e 102 do sexo masculino, que foram divididos em quatro grupos de acordo com o sexo e a idade.

Todos os indivíduos apresentavam consumo de cálcio abaixo dos níveis recomendados e, excepto para o grupo de indivíduos jovens do sexo masculino, prática de actividade física muito reduzida. Os hábitos tabágicos eram superiores nas jovens do sexo feminino e foram iniciados em idade precoce. Os hábitos alcoólicos foram superiores nos indivíduos do sexo masculino com mais de 49 anos, sendo a bebida predominante o vinho, enquanto os jovens preferiam a cerveja. As mulheres com idade superior a 49 anos, apresentavam ingestão de cálcio e prática de actividade física muito insuficientes.

Discussão: Foram identificados factores de risco para OP em grupos populacionais susceptíveis de desenvolver OP. As diferenças encontradas nos parâmetros avaliados, entre os sexos e os grupos etários, devem ser consideradas em campanhas de prevenção da doença, promovendo o aporte de cálcio, a prática de exercício e o combate ao consumo de tabaco.

Palavras-chave: Osteoporose; Factores de risco; Factores protectores; Inquérito epidemiológico.

ABSTRACT

Background: Physical activity, calcium intake, coffee, alcohol and tobacco consumption can influence OP risk. These factors can be modifiable and, in some cases, their control may contribute for the OP prevention.

Objectives: To identify and to evaluate associations between modifiable risk or protective factors of OP, age and sex in Portuguese healthy subjects. To assess the knowledge about osteoporosis in the studied population stratified by age and sex.

Methods: Cross-sectional study of randomly selected healthy subjects aged 18 to 29 years or more than 50 years. Information was obtained on demographic, clinical, lifestyle and behavioural characteristics using a standard protocol. Alcohol and tobacco consumption, calcium intake, physical activity and knowledge about osteoporosis were quantified.

Results: 301 subjects, 199 females and 102 males were evaluated. They have been separated in four groups stratified by sex and age. All the individuals presented calcium intake below the recommended levels and, except for the group of young males, physical activity was very low. Tobacco consumption was higher in the young female group and had been initiated earlier. Alcohol consumption was higher in male individuals with more than 49 years, being wine the predominant drink, while younger preferred beer. Women older than 49 years presented reduced calcium intake and physical activity.

Discussion: Risk factors for OP have been identified in age groups prone to develop OP. The differences found in the evaluated parameters between age and sex groups must be considered in campaigns for OP prevention, promoting calcium intake, physical activity and the fight against tobacco consumption.

Key-Words: Osteoporosis; Risk factors; Protective factors; Epidemiological survey.

AVALIAÇÃO DE HÁBITOS ALIMENTARES E ESTILOS DE VIDA NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA – FACTORES DE RISCO E DE PROTECÇÃO PARA A OSTEOPOROSE

Helena Canhão*, João Eurico Fonseca**, Mário Viana Queiroz***

Introdução

A osteoporose (OP) é uma patologia óssea sistémica caracterizada por diminuição da massa óssea total, acompanhada por alterações da microestrutura do osso, o que se traduz clinicamente por diminuição da resistência óssea e maior susceptibilidade a fracturas.^{1,2}

Nos países mais desenvolvidos a OP atinge milhões de pessoas e tende a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade, constituindo um grave problema de saúde pública.³ As complicações associadas a esta patologia como as fracturas do punho, da coluna vertebral e do colo do fémur representam custos anuais muito elevados e tendem a aumentar exponencialmente com o incremento da esperança de vida. A ocorrência de fractura da anca aumenta em 15 a 25% a mortalidade do indivíduo durante o primeiro ano após a fractura e a maioria dos doentes torna-se dependente de terceiros. A identificação dos factores de risco⁴⁻⁸ nas populações, poderá fornecer informações a utilizar em programas de promoção da saúde e contribuir para um controlo mais eficaz da doença.

O valor de massa óssea em determinado momento, depende do pico de massa óssea que o indivíduo conseguiu obter no início da idade adulta e da taxa de perda óssea posterior.⁹

O pico de massa óssea é atingido cerca dos 25

anos de idade e depende de factores genéticos não modificáveis (60 a 80%), de outros factores como doenças intercorrentes ou fármacos e ainda de factores modificáveis (20 a 40%) e directamente relacionados com hábitos e comportamentos como a ingestão láctea, exercício físico, tabagismo e álcool.¹⁰

A perda óssea posterior, resulta de um saldo negativo entre a formação e a reabsorção ósseas. Nas mulheres ocorre um período de perda acelerada na peri-menopausa que resulta da redução dos níveis de estrogéneos, que exercem um efeito inibidor da reabsorção óssea. Mas, quer nos homens quer nas mulheres, há uma perda progressiva, não só de osso trabecular, mas também de osso cortical, o qual acompanha o processo de envelhecimento. Factores como comorbilidades e terapêuticas efectuadas são relevantes, mas a contribuição de factores de risco modificáveis já referidos, como ingestão láctea, exercício físico, tabagismo e álcool, desempenham também um papel importante.

O conhecimento e informação, os receios e preocupações sobre um determinado tema podem condicionar ou modificar atitudes, estilos de vida e procura de cuidados médicos. Por outro lado, só conhecendo as expectativas e após avaliar os conhecimentos das populações pode fazer-se uma correcta adequação das campanhas de informação e das mensagens necessárias para o esclarecimento e indução de modificações de hábitos, comportamentos e estilos de vida.

Objectivos

Os objectivos do nosso trabalho foram:

- identificar e caracterizar potenciais factores modificáveis de risco ou de protecção de osteoporose, em indivíduos portugueses, saudáveis, de ambos os sexos, jovens ou com idade igual ou su-

*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Hospital de Santa Maria Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Investigadora do Instituto de Medicina Molecular.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Hospital de Santa Maria. Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Coordenador da Unidade de Investigação em Reumatologia do Instituto de Medicina Molecular/Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

***Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria. Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa.

- perior a 50 anos;
- b) avaliar a relação entre o padrão desses factores, a idade e o sexo dos indivíduos;
- c) avaliar os conhecimentos sobre osteoporose na população estudada e verificar se estes variavam com a idade e o sexo.

Material e Métodos

Foi efectuado um estudo transversal através da aplicação de um questionário,¹¹ para identificar e quantificar potenciais factores de risco de osteoporose.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa e os entrevistados deram o seu consentimento informado. A população entrevistada era constituída por indivíduos saudáveis: estudantes universitários, pessoal de saúde não médico, indivíduos que recorreram ao serviço de urgência do Hospital de Santa Maria (HSM) com sintomas reumáticos agudos, utentes de consultas de rotina de ginecologia e de urologia que, de forma aleatória, foram inquiridos no HSM em Lisboa. Foram especificamente excluídos indivíduos com patologias que pudessem condicionar alteração de hábitos alimentares ou de actividade física, como por exemplo indivíduos diabéticos, insuficientes renais ou cardíacos, doentes com patologia reumática crónica, neurológica ou neoplásica.

Caracterizaram-se a idade, sexo, naturalidade e área de residência, peso e altura, história ginecológica e obstétrica na mulher, história prévia de fracturas, hábitos alcoólicos, tabágicos, café, nutricionais (produtos lácteos, vegetais, sal, proteínas, água), actividade física, história familiar de OP e de fracturas osteoporóticas, factores que aumentavam o risco de quedas, doenças actuais e anteriores, terapêutica actual e anterior.

Os dados foram introduzidos em base de dados do Microsoft Access e analisados nos programas Microsoft Excel e SPSS Manager. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão e as nominais em frequências. As variáveis quantitativas, de

acordo com a sua distribuição, foram avaliadas utilizando o teste *t* de student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney, quando aplicável. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado (χ^2). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Avaliaram-se 301 indivíduos, que foram distribuídos em 4 grupos: A - 88 do sexo feminino com idades compreendidas entre os 18 e os 29 anos; B - 43 do sexo masculino com idades compreendidas entre os 18 e os 29 anos; C - 110 do sexo feminino com idade igual ou superior a 50 anos; D - 60 do sexo masculino com idade igual ou superior a 50 anos (Quadro I).

A idade média para cada um dos grupos foi respectivamente de: A- 21,1±2,2 anos; B- 20,9±2,0 anos; C- 58,1±6,4 anos; D- 64,6±8,6 anos.

Todos os indivíduos eram portugueses e de raça branca. A naturalidade era muito variada com predomínio para a cidade de Lisboa (40%) mas sem predomínio de outras regiões e compreendiam concelhos do Norte (Bragança) ao Sul (Loulé) do país. A residência era predominantemente da área de Lisboa (60%) ou de concelhos da área da grande Lisboa e uma percentagem menor (20%) de ou-

Quadro I. Características demográficas da população

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Grupo etário (anos)	18 - 29	18 - 29	>49	>49
Sexo	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Nº indivíduos	88	43	110	60
Idade (anos)	21,1±2,2	20,9±2,0	58,1±6,4	64,6±8,6

Quadro II. Características antropométricas da população

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Peso (kg)	56,6±8,3 (46 a 80)	70,9±7,9 (57 a 92)	68,4±14,1 (48 a 115)	75,5±12,1 (55 a 110)
Altura (cm)	165,4±5,1 (150 a 183)	178,7±6,0 (170 a 194)	158,0±6,7 (142 a 175)	168,2±5,4 (158 a 180)
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²)	20,6±2,5	22,1±2,26	27,2±4,8	26,6±3,4

Quadro III. Frequência e consumo de álcool. *p<0,05

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Consumo regular de bebidas alcoólicas	6%	31,2%	8,9%	71,4%*
Bebida predominante	Cerveja	Cerveja	Vinho	Vinho
Álcool consumido por semana	37±35 g	112±33 g	185±69 g	405±99 g*

Quadro IV. Hábitos tabágicos

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Fumador	15,4%	6,3%	5,4%	5,9%
Ex-fumador	0%	33%	57,1%	87,5%
Nº cigarros/dia	10±5,3	20	8,7±5,7	26,5±19
Duração hábitos tabágicos (anos)	4,4±1,9	7±1,4	34,7±5,7	35,5±3,5

tras regiões, sobretudo do sul de Portugal.

Foram avaliados o peso e altura e calculado o índice de massa corporal (IMC) (Quadro II).

As jovens do grupo A tinham idade média de 12,2±1,5 anos na data da menarca, enquanto as mulheres do grupo C referiam a ocorrência da menarca com uma idade média de 12,9±1,6 anos. 60% das jovens estavam medicadas com anticoncepcionais orais e 50% das mulheres com mais de 50 anos afirmavam ter efectuado essa terapêutica. Na data da avaliação, 36% das mulheres do grupo C tinham efectuado ou estavam medicadas com terapêutica hormonal de substituição.

No grupo A, 6% das raparigas consumiam regularmente bebidas alcoólicas (Quadro III), todas cerveja (2,25±0,96 cervejas/semana), que equivaliam a 37±35 g de álcool/semana. No grupo B, 31,2% consumiam bebidas alcoólicas. Destes, 70% bebiam cerveja (6,5±3,4 cervejas/semana) ou 94±61 g de álcool/semana, 40% whisky (2,25±0,96 copos/semana) ou 45±19 g de álcool/semana, 10% vinho e 50% outras bebidas (vodka e martini). No grupo C, 8,9% das mulheres bebiam bebidas alcoólicas, todas vinho (1,2±0,4 copos/dia), o que equivalia a 185±69 g de álcool/semana. Uma delas afirmava consumir whisky. No grupo D, 71,4% dos homens bebiam bebidas alcoólicas. Destes, 96% bebiam vinho (2,04±1,1 copos/dia) o que representava 314±172g de álcool/semana, 36% cerveja (4,6±2,8 cervejas/semana) ou 75±45,9 g de álcool/

/semana, 24% whisky (2,1±1,7/semana) que representava 43±23 g de álcool/semana e 8% outras bebidas (bagaço e aguardente). No total o consumo semanal médio de bebidas alcoólicas era equivalente a 405±99 g de álcool. A frequência dos homens que bebiam de forma regular era significativamente (p<0,05) superior à das mulheres. Apesar da percentagem de mulheres com mais de 50 anos que bebiam regularmente ser inferior à dos jovens do sexo masculino, o seu consumo em termos de gramas de álcool era equivalente. O grupo dos indivíduos jovens do sexo feminino e o grupo dos indivíduos com idade superior a 50 anos do sexo masculino apresentavam, respectivamente e de forma significativa, consumo inferior

e superior de álcool quando comparado com os outros grupos (p<0,05).

No grupo A, 15,4% eram fumadoras (nenhuma ex-fumadora) com um consumo de 10±5,3 cigarros/dia e uma duração de 4,4±1,9 anos (Quadro IV). No grupo B, 9,4% fumavam ou já tinham sido fumadores (33% destes eram ex-fumadores e actualmente fumavam 6,3% dos jovens do grupo B), o consumo médio era de 20 cigarros/dia e a duração de 7±1,4 anos; os ex-fumadores fumaram em média 10 cigarros/dia com duração de 2 anos. No grupo C, 12,5% fumavam ou já tinham fumado (57,1% eram ex-fumadoras, sendo actualmente 5,4% a percentagem de fumadoras no grupo); a média do consumo de tabaco das fumadoras era de 8,7±5,7 cigarros/dia e das ex-fumadoras de 23±17 cigarros/dia; a duração dos hábitos tabágicos era de 34,7±5,7 anos e as ex-fumadoras fumaram durante 13,5±15,6 anos. No grupo D, 45,7% fumavam ou já tinham fumado, mas destes 87,5% tinham entretanto suspenso os hábitos tabágicos; os 5,9% que ainda fumavam tinha um consumo de 26,5±19 cigarros/dia e o dos ex-fumadores era de 20,7±17 cigarros/dia; a duração dos hábitos dos fumadores era de 35,5±3,5 anos e dos ex-fumadores foi de 18,7±15 anos. A percentagem de fumadores activos era significativamente superior no grupo de raparigas jovens. Em ambos os grupos jovens, os hábitos tabágicos foram iniciados em idade precoce. Os indivíduos do sexo feminino fumavam cerca de

metade do número de cigarros por dia, quando comparados com os do sexo masculino. A maioria dos fumadores nos grupos acima de 50 anos tinha suspenso os hábitos tabágicos. O número de maços-ano, que integra o número de cigarros fumados por dia e a duração do tabagismo, foi de 2,7±2,1 para o grupo A, 5±3,6 para o grupo B, 22,2±20,8 para o grupo C e 25,6±20 para o grupo D.

A maioria dos indivíduos consumia café, 62,7% das mulheres jovens (1,8±0,6 cafés/dia), 53,3% dos homens jovens (2±1,7 cafés/dia), 73,2% das mulheres com mais de 49 anos (1,88±1 cafés/dia) e 74,3% dos homens com mais de 49 anos (2±1,8 cafés/dia).

Nas dietas ocidentais, as fontes predominantes de cálcio são os produtos lácteos e representam cerca de 75% do aporte diário.¹² No entanto, esta percentagem pode variar com a toma de suplementos químicos de cálcio e em casos de dieta vegetariana. No nosso inquérito esses itens foram averiguados. Nenhum indivíduo referia efectuar uma dieta exclusiva vegetariana e a maioria afirmava ingerir uma dieta «tradicional» com um aporte equilibrado de proteínas e vegetais. Uma pequena percentagem (14%) de mulheres do grupo C afirmava efectuar suplementos de cálcio, mas a maioria de forma irregular. Por estes motivos calculámos o aporte de cálcio baseado na ingestão de produtos lácteos. No grupo A, 92,3% bebia leite, com um consumo de 1,9±0,9 copos de leite/dia; destas, apenas 5% bebia mais do que 3 copos de leite/dia. Ingeriam ainda 5,5±3,9 iogurtes/semana e 6,7±5,6 fatias de queijo/semana. As que não bebiam leite, consumiam outros produtos lácteos: 5±1,2 iogurtes/semana e 13,8±14,8 fatias de queijo/semana. Neste grupo a média de cálcio ingerido por dia em produtos lácteos era de 666±253 mg/dia, cerca de 55,5% das necessidades diárias de cálcio¹³ (Quadro V). No grupo B, 87,5% bebia leite, com uma média de 2,3±1,3 copos/dia. Ingeriam ainda 4±3,4 iogurtes/semana e 9,5±13,3 fatias de

queijo/semana. Dos que não bebiam leite, todos consumiam outros produtos lácteos: 4,2±3 iogurtes/semana e 4±0,8 fatias de queijo/semana. A média do total de aporte de cálcio era de 676±373 mg/dia, ou seja, cerca de 56,3% das necessidades diárias de cálcio para este grupo etário. No grupo C, 75,0% bebia leite com uma média de 1,9±0,9 copos/dia. Ingeriam também 4,6±3 iogurtes/semana e 4,6±3 fatias de queijo/semana. Das que não bebiam leite, a média de ingestão de iogurtes era de 3±4/semana e de 5,6±5,8 fatias de queijo. 14,3% não ingeria qualquer produto lácteo. A média de ingestão diária de cálcio era de 499±257 mg/dia (41,6% das necessidades diárias). No grupo D, 74,3% bebia leite com uma média de 1,8±1 copos de leite/dia, 1,5±2 iogurtes/semana e 4,7±3,2 fatias de queijo/semana. Dos que não bebiam leite, todos consumiam outros produtos lácteos com uma média de 1,2±2,9 iogurtes/semana e 6,2±4,2 fatias de queijo/semana. A ingestão diária de cálcio era de 417±241 mg/dia (cerca de 41,7% das necessidades diárias de cálcio). Não se detectaram diferenças significativas entre os grupos e, em todos, o aporte de cálcio em produtos lácteos era de cerca de metade das necessidades diárias.

As questões relativas à utilização de sal na alimentação e ao consumo de proteínas não foram objectivamente quantificadas. O indivíduo respondia de acordo com escala de Lickert se o consumo era baixo, moderado ou elevado. No grupo A, 3,1% referia fazer uma dieta com muito sal, 63,1% uma dieta normossalina e 33,8% com pouco sal. No grupo B, 9,4% tinha uma dieta com muito sal, 71,9% uma dieta normossalina e 18,8% com pouco sal. No grupo C, 53,6% utilizava uma dieta normossalina e 46,4% com pouco sal. No grupo D, 2,9% referia uma dieta com muito sal, 60,0% uma dieta normossalina e 37,1% com pouco sal.

As respostas em relação ao consumo de proteínas em cada grupo foram obtidas de forma idêntica às do consumo de sal. No grupo A, 15,4% cumpria uma dieta hiperproteica, 80,0% uma dieta normoproteica e 4,6% hipoproteica. No grupo B, 12,5% tinha uma dieta hiperproteica, 84,4% uma dieta normoproteica e 3,1% hipoproteica. No grupo C, 1,8% dizia ter uma dieta hiperproteica, 85,7% uma dieta normoproteica e 12,5% hipoproteica. No grupo D, 2,9% referenciava uma dieta hiperproteica,

Quadro V. Aporte de cálcio

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Aporte de cálcio em produtos lácteos (mg/dia)	666±253	676±373	499±257	417±241
Cálcio ingerido/necessidades diárias Ca (%)	55,5	56,3	41,6	41,7

Quadro VI. Actividade física. *p<0,05

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Prática regular de actividade física (%)	35,4%	56,3%	5,4% *	14,3%
Actividade física (horas/semana)	3,5±3,2	7±3,5	2,7±0,6	2,8±1,8

Quadro VII. Conhecimentos e preocupações sobre osteoporose

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
«Já ouviu falar de osteoporose?»	99%	100%	98%	97%
«Já consultou médico por osteoporose?»	0%	0%	26%	9%
«Preocupa-o vir a sofrer de OP?»	moderado	ligeiro	alto	moderado
Fez densitometria?	1%	1%	55%	9%
Terapêutica para osteoporose	0%	0%	22%	6%

94,3% uma dieta normoproteica e 2,9% hipoproteica.

No grupo A, 35,4% afirmava que praticava regularmente actividade física (Quadro VI) com uma média de 3,5±3,2 horas/semana, 46,2% tinha vida activa (mas não efectuava exercício físico para além do dispendido nas actividades de vida diária e no desempenho da profissão) e 18,5% era sedentária. No grupo B, 56,3% praticava regularmente actividade física com uma média de 7±3,5 horas/semana, 31,3% tinha uma vida activa e 12,5% era sedentária. No grupo C, 5,4% praticava regularmente actividade física com uma média de 2,7±0,6 horas/semana, 53,6% tinha uma vida activa e 41,1% era sedentária. No grupo D, 14,3% praticava regularmente actividade física com uma média de 2,8±1,8 horas/semana, 54,3% tinha uma vida activa e 31,4% era sedentária. As mulheres do grupo C praticavam de forma significativa menos actividade física do que os outros indivíduos.

As respostas às questões sobre conhecimentos de osteoporose (Quadro VII) revelaram que 99% das mulheres jovens, 100% dos homens jovens, 98% das mulheres com mais de 50 anos e 97% dos homens com mais de 50 anos «já tinham ouvido falar de osteoporose». Nenhum dos adultos jovens (grupos A e B) tinha alguma vez consultado um médico devido a problemas relacionados com os-

teoporose, enquanto nos grupos de indivíduos com mais de 50 anos de idade, 26% das mulheres e 9% dos homens, procuraram um médico devido a OP. Outra questão abordada foi «preocupa-o vir a sofrer de OP?». O nível de preocupação era alto no grupo C, moderado nos grupos A e D e ligeiro no grupo B (escala de Lickert). Um por cento das mulheres e dos homens jovens e 9% dos homens com mais de 50 anos tinham feito pelo menos uma densitometria, ao contrário do grupo C, em que 55% das mulheres com mais de 50 anos fizeram pelo menos uma densitometria. 22% do grupo C, 6% do grupo D e nenhum dos indivíduos dos grupos A e B estavam medicados com terapêutica específica para osteoporose (cálcio, vitamina D, calcitonina ou bifosfonato). 36% das mulheres do grupo C tinham efectuado ou estavam actualmente medicadas com terapêutica hormonal de substituição.

Discussão

Na literatura médica estão descritos vários factores de risco de osteoporose. Alguns como o sexo, a raça e a história familiar são imutáveis, mas outros como a ingestão láctea e a actividade física são modificáveis e podem nalguns casos contribuir para a prevenção da OP. Com o nosso trabalho pretendemos conhecer e caracterizar alguns hábitos e comportamentos relevantes para a prevenção da OP de portugueses aparentemente saudáveis (sem doença significativa conhecida). Para isso elaborámos um questionário que aplicámos a 301 indivíduos de ambos os sexos. As suas idades estavam compreendidas numa faixa etária correspondente ao pico de massa óssea (entre os 18 e os 29 anos) ou com idade igual ou superior a 50 anos, altura em que se inicia o período de perda óssea mais acelerada.

No nosso estudo verificámos que a população jovem era mais alta e menos pesada do que os indivíduos mais velhos. O IMC apresentava os valores mais elevados no grupo de mulheres com idade superior a 49 anos.

A idade da menarca, ainda que menor nas jo-

vens, não apresentava diferenças significativas relativamente ao grupo com idade igual ou superior a 50 anos e os anticonceptivos orais eram utilizados pela maioria das mulheres.

Quanto aos hábitos alcoólicos verificou-se um aumento da frequência com a idade, particularmente no sexo masculino. O padrão de consumo estava mais dependente da idade do que do sexo, com os jovens a preferirem a cerveja e os mais velhos a consumir vinho. A frequência do consumo regular de bebidas alcoólicas nos homens com mais de 50 anos foi muito elevada (71,4%).

Em relação aos hábitos tabágicos, e ao contrário dos hábitos alcoólicos, a frequência das jovens fumadoras foi superior à do sexo masculino. A maioria dos homens mais velhos tinha suspenso o tabagismo. No momento da avaliação, o grupo com maior frequência de fumadores activos era o das raparigas e os hábitos tabágicos foram iniciados precocemente, em ambos os sexos.

O consumo de café era frequente, aumentou de frequência com a idade, com uma média de consumo de 2 cafés por dia. O grupo de jovens do sexo masculino foi o que apresentou a frequência mais baixa.

A frequência da ingestão de produtos lácteos (que representa cerca de 75% do aporte diário de cálcio) era elevada em todos os grupos, sendo superior nos grupos jovens, independentemente do sexo. Mas a quantidade de cálcio ingerido era, para todos os grupos, muito inferior às necessidades diárias de cálcio para a classe etária respectiva¹³, atingindo apenas 40 a 50% dessas necessidades. A quantificação da ingestão de cálcio é por isso muito importante, pois frequentemente os indivíduos referem que ingerem leite e outros produtos lácteos, mas apenas a sua quantificação permite avaliar se o aporte é o adequado.

O grupo jovem do sexo masculino era o único no qual a maioria dos indivíduos praticava actividade física para além do esforço dispendido nas actividades de vida diária e profissionais. Os hábitos de vida de tipo sedentário eram superiores no grupo mais velho. As mulheres acima dos 49 anos, que constituíam o grupo com maior risco de desenvolver OP, eram as que menos praticavam actividades físicas. Resultados semelhantes foram registados em estudos efectuados em mulheres pós-menopáusicas em diversas populações (australiana,¹⁴ sul-americana¹⁵, norte-americanas^{12,16}) nomeadamente uma baixa ingestão de produtos lácteos, nalguns casos substituída por ingestão de café, e actividade física inadequada.

Constatámos também que apesar do conhecimento generalizado sobre OP, apenas uma minoria de indivíduos recorreu a consulta médica especificamente devido a esta doença. Registámos uma diferença significativa no número de densitometrias efectuadas a mulheres e homens com idade superior a 49 anos, com mais de metade das mulheres a terem efectuado pelo menos um exame. As mulheres revelaram maior preocupação do que os homens relativamente a poderem vir a sofrer de OP e o grau de preocupação aumentou com a idade, mas nenhum destes factos conduziu a mudança de comportamentos, nomeadamente não ingeriam mais produtos lácteos e não aumentaram a actividade física. Pelo contrário, os jovens do sexo masculino que demonstraram menos preocupação com OP, praticavam mais actividade física, bebiam menos café e fumavam com menor frequência quando comparados com outros grupos. Mas, apesar de com menor frequência do que os homens mais velhos, bebiam significativamente mais álcool do que as raparigas. As diferenças encontradas nos parâmetros avaliados, entre os sexos e os grupos etários, deve ser considerada em campanhas de prevenção da doença, que deveriam promover o consumo de cálcio, a prática de exercício e o combate ao consumo de tabaco.

Em resumo, e como foi apresentado anteriormente, registaram-se algumas diferenças entre os sexos e os grupos etários em hábitos associados a factores de risco de osteoporose. Porque são modificáveis, são facilmente influenciáveis pela educação, moda e cultura do meio onde o indivíduo está inserido. Nesta doença como em muitas outras, o alerta e os conhecimentos gerais da população são o primeiro passo para o sucesso da sua prevenção e tratamento. As campanhas de prevenção só têm sucesso se forem adequadas e dirigidas e, para isso, é fundamental o estudo e conhecimento dos hábitos e padrões de comportamento das populações alvo.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado por uma Bolsa de Investigação da Comissão de Fomento de Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde.

Endereço para correspondência:

Dra Helena Canhão
Serviço de Reumatologia,
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz, 1600 Lisboa
e-mail: helenacanhao@netcabo.pt

Referências

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
2. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.
3. Canhao H, Fonseca JE, Queiroz MV. Epidemiologia da osteoporose, mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Acta Reum Port* 2005; 30: 225-240.
4. Seeman E, Hopper JL, Bach LA. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-558.
5. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus in bone mineral density of the radius, hip and spine, in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1247-1250.
6. Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Osteoporosis. In *Rheumatology*. Edited by Klippel JH and Dieppe PA. London. 2nd ed. 1998.
7. Compston JE, Rosen CJ. *Physiopathology*. In *Osteoporosis*. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford. Health Press. 2nd Ed. 1999.
8. Pereira Silva JA, Costa Dias F, Fonseca JE, Canhao H, Resende C, Viana Queiroz M. Low bone mineral density in professional scuba divers. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 19-20.
9. Compston JE, Rosen CJ. Introduction. In *Osteoporosis*. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford. Health Press. 2nd Ed. 1999.
10. Canhao H, Fonseca JE, Queiroz MV. Diagnóstico e tratamento da osteoporose na idade pediátrica. *Acta Med Port* 2004; 17: 385-390.
11. Canhao H, Fonseca JE, Queiroz MV. Questionário para identificação de factores de risco de osteoporose. *Acta Reum Port* 2004; 29: 63-69.
12. Terrio K, Auld GW. Osteoporosis knowledge, calcium intake, and weight-bearing physical activity in three age groups of women. *J Community Health* 2002; 27: 307-320.
13. NIH. Consensus Conference Development on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-1948.
14. Liew YL, Mann D, Piterman L. Osteoporosis risks. A comparative study of Asian Australian and Caucasian Australian women. *Aust Fam Physician* 2002; 31: 291-293.
15. Hernandez-Rauda R, Martinez-Garcia S. Osteoporosis-related life habits and knowledge about osteoporosis among women in El Salvador: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 29-43.
16. Geller SE, Derman R. Knowledge, beliefs, and risk factors for osteoporosis among African-American and Hispanic women. *J Natl Med Assoc* 2001; 93: 13-21.

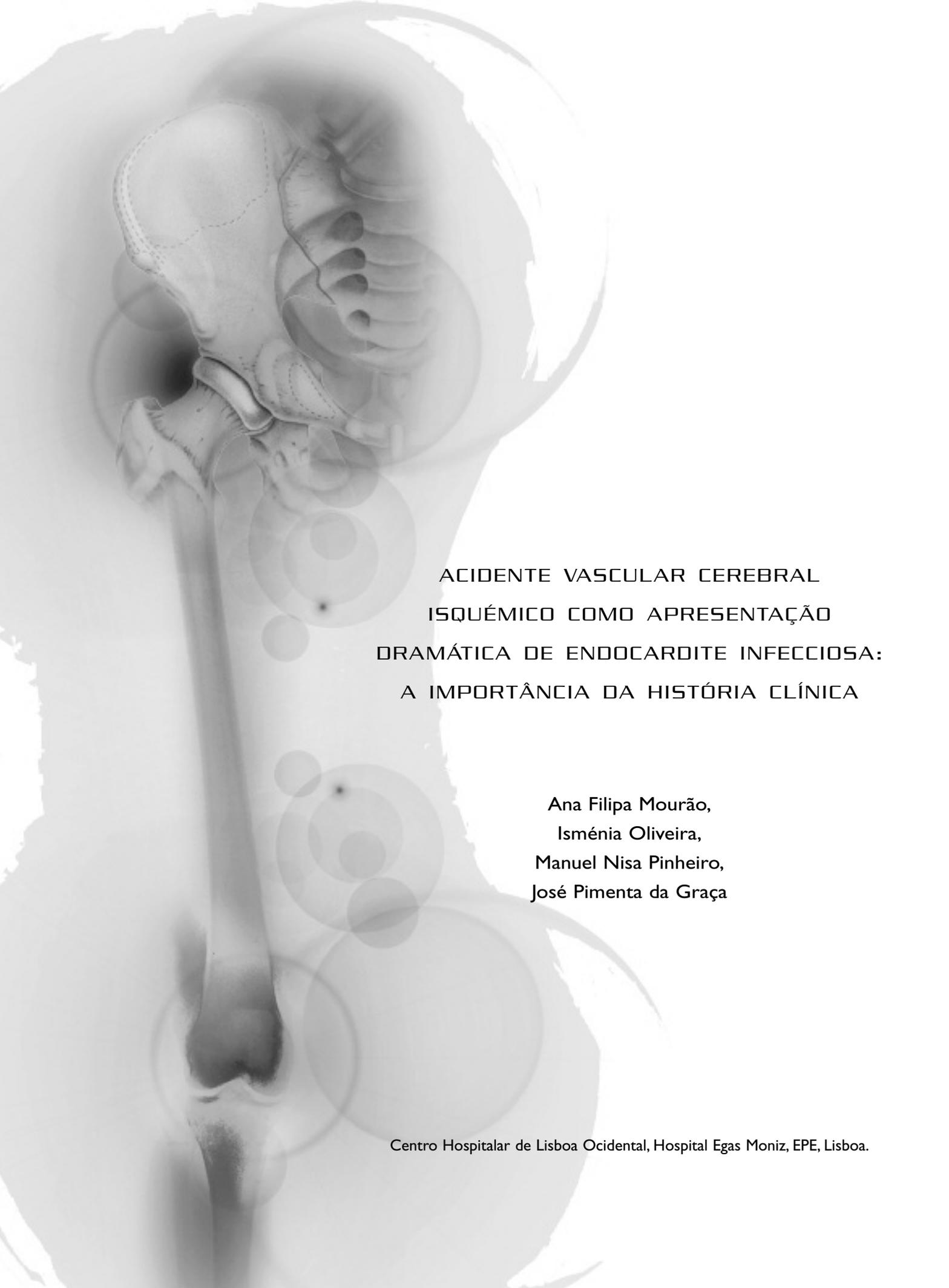
7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

Portugal, Porto
28-31 de Março de 2007

Limite de Envio de Resumos:
15 de Janeiro de 2007

34th European Symposium on Calcified Tissues

Dinamarca, Copenhaga
5-9 de Maio de 2007



**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÉMICO COMO APRESENTAÇÃO
DRAMÁTICA DE ENDOCARDITE INFECCIOSA:
A IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA CLÍNICA**

**Ana Filipa Mourão,
Isménia Oliveira,
Manuel Nisa Pinheiro,
José Pimenta da Graça**

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, EPE, Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de endocardite infecciosa (EI) subaguda a *Streptococcus mitis* numa doente de 72 anos, que se apresentou com afasia e hemiplegia de instalação súbita. Este quadro agudo foi precedido durante 4 meses por queixas sistémicas e poliartralgias inespecíficas com envolvimento predominante das cinturas escapular e pélvica, diagnosticado e tratado como polimialgia reumática. O atraso no diagnóstico de EI pode ter sido justificado pela não valorização de alguns detalhes da história clínica, dada a personalidade ansiosa e depressiva da doente. A evolução deste caso clínico ilustra a necessidade de haver uma elevada suspeição de EI subaguda em doentes com síndrome inflamatório subagudo quando associado a sopro cardíaco. O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das formas dramáticas e devastadoras de apresentação da doença. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem fazer parte da abordagem diagnóstica dos doentes com a hipótese diagnóstica de polimialgia reumática.

Palavras-Chave: Acidente Vascular Cerebral; Endocardite Infecciosa; Polimialgia Reumática.

ABSTRACT

The authors describe a case of infective subacute endocarditis due to *Streptococcus mitis* in a 72 year-old woman with systemic complaints and joint symptoms, that had started 4 months before, diagnosed as a polymyalgia rheumatica, who suddenly presented with aphasia and hemiplegia. The delay in the diagnosis might be justified by the disregard of some details in the clinical history owe to the anxious/depressive personality of the patient. The devastating evolution of this case report illustrates that in patients with an inflammatory syndrome and cardiac murmur clinicians should be highly alert for the hypothesis of an infective subacute endocarditis. Ischemic stroke is a dramatic and rare presentation form of the disease. A detailed physical examination should be the first clinical approach to a patient with the diagnostic hypothesis of polymyalgia rheumatica.

Key-words: Stroke; Infective Endocarditis; Polymyalgia Rheumatica.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO COMO APRESENTAÇÃO DRAMÁTICA DE ENDOCARDITE INFECCIOSA: A IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA CLÍNICA

Ana Filipa Mourão,* Isménia Oliveira,** Manuel Nisa Pinheiro,** José Pimenta da Graça***

Introdução

A Endocardite Infecciosa (EI) é uma doença sistémica caracterizada por infecção bacteriana da superfície endocárdica do coração.¹ A lesão característica, a vegetação, é constituída por uma massa amorfa de plaquetas e fibrina de tamanho variável e na qual estão presentes microorganismos e células inflamatórias. As válvulas cardíacas são o local mais frequentemente afectado, mas a infecção pode envolver também um defeito septal, uma corda tendinosa ou o endocárdio mural.² Esta entidade é classificada como «aguda» ou «subaguda-crónica», de acordo com a duração, a gravidade de apresentação clínica e a progressão da doença.¹ A EI aguda evolui rapidamente, progredindo em dias a semanas para destruição valvular e abscessos em órgãos distantes. Em contraste, a EI subaguda desenvolve-se mais insidiosamente, durante semanas a meses e raramente causa complicações infecciosas distantes.²

As características epidemiológicas da EI nos países desenvolvidos estão a mudar, como resultado do aumento da longevidade, do aparecimento de novos factores predisponentes e do aumento do número de infecções nosocomiais. A idade média dos doentes tem aumentado gradualmente, de 30-40 anos de idade na era pré-antibiótica, para 47-69 anos nas últimas décadas.^{1,2} Na maioria dos estudos recentes efectuados nos EUA e na Europa Ocidental, a incidência de EI da válvula nativa adquirida na comunidade é de 1,7 a 6,2 casos por 1.000.000 de pessoas por ano, sendo os homens

mais afectados do que as mulheres (1,7/1,0).¹

O prolapso da válvula mitral (PVM) representa o diagnóstico cardíaco mais frequentemente associado a EI.^{1,2} O risco relativo de EI em pessoas com PVM vai desde 3,5 a 8,2.² Os factores de risco para EI em doentes com PVM incluem a presença de regurgitação mitral ou espessamento dos folhetos da válvula mitral (> 5 mm). O risco é maior nos homens e em doentes com idade superior a 45 anos.^{1,2}

A sintomatologia da EI é inespecífica. A febre pode estar presente apenas na doença grave, estando frequentemente ausente nos doentes imunodeprimidos, com insuficiência cardíaca ou renal ou em doentes idosos.^{1,3} Esta entidade pode cursar com consequências neurológicas dramáticas em aproximadamente 30% dos doentes. A incidência das complicações neurológicas depende da localização e dos microorganismos envolvidos. A incidência mais elevada (87%), associa-se a vegetações de *Staphylococcus aureus* na válvula mitral.⁴

O prognóstico é reservado, apesar de ter melhorado francamente nas últimas décadas com o seu reconhecimento mais precoce e a instituição de terapêuticas antibióticas eficazes.

Os autores apresentam um caso de EI diagnosticado na sequência de AVC isquémico no contexto de um quadro sistémico inflamatório prolongado, que assume particular relevância atendendo às importantes sequelas, resultantes do diagnóstico e terapêutica tardios. O quadro sistémico inflamatório que a doente apresentava foi assumido desde o início como Polimialgia Reumática (PMR). É fundamental realçar que a PMR é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário, antes de se assumir um diagnóstico definitivo, excluir com segurança outras patologias, nomeadamente, patologia sistémica metabólica, inflamatória, infecciosa, ou neoplásica, que se pode apresentar com sintomatologia semelhante. Nesta doente, o diagnóstico prematuro e incorrecto de PMR teve consequências devastadoras, culminando num acidente vascular cere-

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

****Chefe de Serviço de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina II

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, EPE, Lisboa.

bral isquémico com acentuada repercussão na qualidade de vida da doente.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 72 anos de idade, raça caucasiana, reformada (doméstica), natural e residente em Lisboa, internada por afasia e hemiplegia direita de instalação súbita. Tinha uma história de prolapso da válvula mitral, asma brônquica, hipertensão arterial essencial, hipercolesterolemia, síndrome depressiva, otosclerose e osteoporose. Era seguida em consulta de várias especialidades no Hospital, nomeadamente Medicina Interna, Cardiologia, Pneumologia, Neurologia e Otorrinolaringologia e estava medicada com nevilolol, fluvastatina, acetilsalicilato de lisina, ranitidina, alendronato de sódio, carbonato de cálcio, cloreto de magnésio, venlafaxina, lorazepam, bromidrato de galantamina, aminaftona e bisacodil. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Desde há vários anos referia poliartralgias, insónias, instabilidade emocional e exacerbações ocasionais de asma brônquica de etiologia alérgica. Nos 4 meses prévios ao internamento, recorreu à consulta de Medicina Interna por anorexia, perda ponderal (< 5% do peso corporal), poliartralgias, azia e pirose. Foi detectada volumosa hérnia

do hiato em endoscopia digestiva alta, sendo medicada com omeprazol e domperidona. Analiticamente apresentava Hg=12,4 mg/dl; VGM=88,8 fl; fosfatase alcalina (FA) de 267 UI/l e velocidade de sedimentação (VS) de 65 mm e as ecografias abdominal, renal e pélvica eram normais.

Três meses depois, foi reobservada em consulta de Medicina Interna por poliartralgias de ritmo misto e dores mais acentuadas nas cintura pélvica e escapular, acompanhadas por rigidez matinal de 30 minutos.

Apresentava: Hg=11,5 mg/dl; VGM=85,4 fl; Leucócitos=8.700 × 10⁹/l; Neutrófilos=78%, VS=65 mm; Proteína C Reactiva (PCR) =74,8 mg/dl (N<8); gamaglutamil transpeptidase (GGT)=122 UI/l; FA=181 UI/l. Foi-lhe diagnosticada polimialgia reumática e prescrito prednisolona 20 mg/dia, com reduzida resposta clínica.

Um mês depois a doente é levada ao Serviço de Urgência por hemiplegia direita, desvio conjugado dos olhos para a esquerda e afasia de instalação súbita.

Na admissão apresentava uma tensão arterial de 113/60 mmHg; frequência cardíaca de 80 ppm irregular e temperatura axilar de 36,5 °C. Estava consciente, agitada, com desvio conjugado da cabeça e do olhar para a esquerda, afásica, não cumpria ordens e apresentava hemiplegia direita de predomínio braquial, com sinal de Babinsky à di-

Quadro I. Evolução dos Valores das Análises Sanguíneas

Análises sanguíneas	Setembro de 2004	Dezembro de 2004	Janeiro de 2005
Hg (mg/dl)	12,4	11,5	9,5
VGM (fl)	88,8	85,4	82,8
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	382.000	421.000	300.000
Leucócitos (x 10 ⁹ /l)	8.400	8.700	24.300
Neutrófilos (%)	78	78	96
VS (mm/h)	65	65	
PCR (mg/dl)		74,8	97
FA (UI/l)	267	181	96
GGT (UI/l)		122	100
ALT (UI/l)	64	40	18
LDH (UI/l)			501
Glicose (mg/dl)	105	118	114
Creatinina (mg/dl)			0,9
Na (mmol/l)	138	140	134
K (mmol/l)	4,3	4,1	3,7
Cl (mmol/l)			99
D-Dímeros (ug/ml)			0,9



Figura 1. TAC-CE sem contraste - pode observar-se lesão hipodensa no território da artéria cerebral média esquerda, compatível com acidente vascular cerebral isquémico.



Figura 2. Ecocardiograma Trans-esofágico: a seta indica a vegetação aderente ao folheto posterior da válvula mitral.

reita. Estava pálida e ouvia-se um sopro sistólico grau III/VI no bordo esquerdo do esterno e apex com irradiação para a axila e sibilos e roncos dispersos. Não tinha sinais de insuficiência cardíaca ou renal.

Analticamente apresentava (Quadro I): Hg=9,5 mg/dl; VGM=82,8 fl; Leucócitos=24.300 x 10⁹/l; Neutrófilos=96%; PCR=97 mg/dl (N<3); FA=96 UI/l, GGT=100 UI/l, creatinina= 0,9 mg/dl; glicose=114 mg/dl; Na=134 mmol/l; K=3,7 mmol/l; Cl=99 mmol/l; LDH=501 UI/l; D-dímero=0,9 (n<0,3). Tinha proteinúria vestigial e o sedimento urinário era normal. O electrocardiograma apresentava ritmo sinusal com extrassístoles supraventriculares frequentes. A radiografia do tórax PA não tinha alterações. A tomografia crâneo-encefálica (TAC-CE) (Figura1) sem contraste revelou lesão hipodensa no território da artéria cerebral média esquerda, compatível com acidente vascular cerebral (AVC) isquémico embólico. Iniciou terapêutica com ácido acetilsalicílico e enoxaparina.

Ao 6º dia de internamento detectaram-se peté-

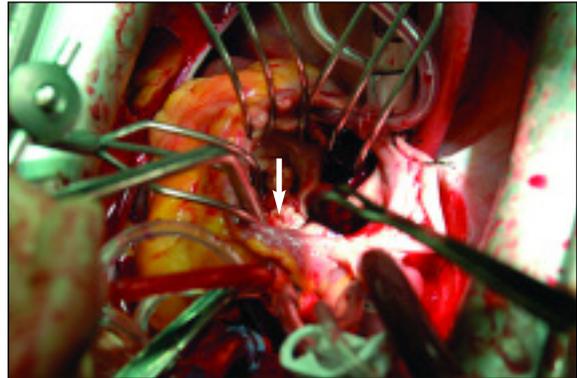


Figura 3. Cirurgia cardíaca a que a doente foi submetida. A seta indica a vegetação no anel mitral.

quias conjuntivais e temperatura axilar de 38,5°C, o que levantou imediatamente a suspeita de EI. Duas hemoculturas revelaram a presença de *Streptococcus mitis*, sensível à gentamicina e à penicilina. Os ecocardiogramas trans-torácico e trans-esofágico (Figura 2) demonstraram volumosa vegetação (28 x 26 mm) aderente ao folheto posterior da válvula mitral e insuficiência mitral *major*. Foi prescrita terapêutica endovenosa com penicilina G (4x10⁶ U de 4/4 horas) e gentamicina (80 mg de 12/12 horas), conforme protocolo. Foi observada por cirurgião cardio-torácico, tendo sido decidido adiar a cirurgia cardíaca, dada a instabilidade hemodinâmica da doente e os riscos cirúrgicos inerentes numa fase aguda da doença.⁵ Registou-se resposta clínica e laboratorial satisfatória e progressiva, com negatização das hemoculturas. Cumpru 6 semanas de terapêutica antibiótica e manteve-se sempre apirética ao longo do curso hospitalar.

No termo da terapêutica médica foi submetida a cirurgia cardíaca com remoção das vegetações e plastia mitral com implantação de anel de Cosgrove 30 mm (Figura 3). Cumpru 3 meses de terapêutica anticoagulante após a cirurgia cardíaca.

Verificou-se evolução clínica favorável, com remissão clínica e laboratorial da EI e melhoria do estado geral, mas manteve afasia global e hemiparésia direita de predomínio braquial, com acentuada limitação para as actividades básicas da vida diária. Mantém-se em tratamento de reabilitação motora.

Discussão

Uma síndrome caracterizada por AVC e sinais in-

flamatórios sistémicos, clínicos ou laboratoriais, deve fazer pensar sempre em vasculite, infecciosa ou não infecciosa, e, num doente com sopro cardíaco e petéquias, deve colocar-se sempre a suspeita de EI.

Em 1994, um grupo da Universidade Duke propôs critérios *standard* para avaliar os doentes com suspeita de EI.⁶ Estes critérios integram factores predisponentes para o desenvolvimento desta patologia, nomeadamente hemoculturas positivas e persistência de bacteriémia e dados ecográficos, em conjunto com informação clínica e laboratorial. A utilidade dos critérios de Duke para identificar os doentes com potencial EI foi validada em vários estudos posteriores. A especificidade destes critérios é elevada (99%) e o valor preditivo negativo é superior a 92%. Uma versão modificada dos critérios de Duke foi proposta posteriormente⁷ (Quadro II).

A doente apresentada neste caso clínico cum-

pria 2 critérios *major*: 1) microorganismo típico (*Streptococcus mitis*) em 2 hemoculturas separadas; 2) evidência de envolvimento endocárdico (massa oscilante ou regurgitação valvular de novo) e 3 critérios *minor*: 1) lesão valvular predisponente (PVM); 2) êmbolos arteriais (AVC isquémico); 3) fenómenos imunológicos (petéquias conjuntivais).

A personalidade ansiosa, associada às múltiplas patologias da doente, contribuíram para a subvalorização do quadro clínico e consequente atraso diagnóstico e implementação de medidas terapêuticas. A ausência ou não referência de febre associada à dor e rigidez das articulações e subvalorização de uma patologia estável e que não causou sintomas (prolapso da válvula mitral), tornou o diagnóstico menos claro.

A polimialgia reumática normalmente ocorre em indivíduos com mais de 50 anos, sendo as mulheres mais frequentemente afectadas.^{8,9} É caracterizada por dor e rigidez da região cervical e cintu-

Quadro II. Critérios de Duke para o diagnóstico de Endocardite Infecciosa*

CRITERIOS MAJOR

Microbiológicos

- Microorganismo típico isolado em 2 hemoculturas separadas: *Streptococci viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK[†], *Staphylococcus aureus* ou bacteriémia enterocócica adquirida na comunidade sem foco primário
ou
- Microorganismo consistente com endocardite infecciosa isolado em hemoculturas persistentemente positivas
ou
- Uma única hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpos IgG em fase I para *Coxiella burnetii* > 1:800

Evidência de envolvimento do endocárdio

- Regurgitação valvular de novo (aumento ou alteração num sopro pré-existente não é suficiente)
ou
- Ecocardiograma positivo (ecocardiograma trans-esofágico é recomendado em doentes que tenham uma válvula protética, que estão associados a menor probabilidade de endocardite infecciosa pelos critérios clínicos ou que tenham endocardite infecciosa complicada)

CRITERIOS MINOR

- Predisposição para endocardite infecciosa que inclui algumas condições cardíacas e uso de drogas injectáveis
- Febre
- Fenómenos vasculares
- Fenómenos imunológicos
- Achados microbiológicos

Estes critérios são adaptados de Li *et al'*. Os casos são definidos clinicamente como definitivos se cumprirem 2 critérios *major*, 1 critério *major* e 3 critérios *minor* ou 5 critérios *minor*; são definidos como possíveis se cumprirem 1 critério *major* e 1 critério *minor* ou 3 critérios *minor*.

[†]HACEK refere-se às espécies de *Haemophilus* (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus* e *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

Quadro III. Critérios de Diagnóstico de Polimialgia Reumática

1. Idade superior a 50 anos
2. Dor e rigidez, durante pelo menos 1 mês, afectando pelo menos uma das seguintes áreas: região cervical, cintura pélvica e cintura escapular
3. Rigidez matinal de duração superior a 1 hora
4. Velocidade de sedimentação superior a 40 mm/h
5. Exclusão de outras patologias (excepto Arterite de Células Gigantes)
6. Resposta rápida à terapêutica com corticosteróides

ras pélvica e escapular e sintomatologia sistémica inespecífica, como fadiga, mal-estar, febre, humor deprimido, perda ponderal e anemia normocrómica normocítica, todos presentes nesta doente. Na maioria dos doentes com polimialgia reumática a VS está muito elevada, muitas vezes acima de 100 mm/1ª hora e quase sempre acima de 50. Os níveis de PCR também estão normalmente elevados. Este pode ser um marcador mais sensível da actividade da doença.⁸ O diagnóstico é habitualmente efectuado 2 a 3 meses após o início da sintomatologia e é fundamentalmente clínico.¹⁰ Existem diversos critérios de diagnóstico/classificação de polimialgia reumática publicados, sendo os mais recentes os de Healey¹¹ (Quadro III): 1) idade superior a 50 anos; 2) dor e rigidez durante pelo menos 1 mês, afectando pelo menos 2 das 3 áreas descritas (região cervical e cinturas pélvica e escapular); 3) rigidez matinal de duração superior a 1 hora; 4) VS superior a 40 mm/h; 5) exclusão de outras patologias excepto arterite de células gigantes; 6) resposta rápida à terapêutica com corticosteróides. Importa realçar que estes 2 últimos critérios não foram devidamente explorados nesta doente. Para se estabelecer o diagnóstico definitivo de polimialgia reumática é fundamental excluir com segurança outras patologias sistémicas metabólicas, inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas, que se podem apresentar com sintomatologia semelhante. Algumas situações frequentes são o hipotireoidismo, a fibromialgia, síndrome depressivo e polimiosite. Assim, sendo a polimialgia reumática um diagnóstico de exclusão, e sabendo que estes doentes respondem dramaticamente à corticoterapia,⁸ a fraca resposta desta doente deveria ter constituído um factor adicional para a suspeição de outra doença subjacente. A terapêutica com corticóides

contribuiu para mascarar a sintomatologia da doente, o que trouxe como consequência a progressão da EI, com complicação neurológica grave e acentuada repercussão na qualidade de vida da doente.

Este caso ilustra um bom exemplo da necessidade de uma abordagem global do doente, com atenção aos detalhes da história clínica e à execução repetida de um exame físico completo, para detectar dados que permitam estabelecer um diagnóstico correcto e uma terapêutica adequada e em tempo útil, no intuito de evitar complicações potencialmente graves, que conduzam ao óbito ou a repercussões irreversíveis na qualidade de vida.

Referências

1. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-1330.
2. Karchmer A. Infective endocarditis in Braunwald's heart disease, Elsevier Saunders, 7th ed, Philadelphia 2005, p.1633-1655.
3. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:313-320.
4. Hargrave K. Neurological sequelae of infectious endocarditis. *Emedicine* 2003.
5. Reinhartz O, Herrmann M, Redling F, et al. Timing of surgery in patient's with acute infective endocarditis. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37: 397-400.
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
8. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271.
9. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon W, et al. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 369-373.
10. Chuang T-Y, Hunder G, Ilstrup D, et al. Polymyalgia Rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 672-680.
11. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 322-328.

Endereço para correspondência:

Ana Filipa Mourão
 Serviço de Reumatologia
 Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz
 Rua da Junqueira, 126
 1349-019 Lisboa
 E-mail: filipamourao@yahoo.com



**ENTEROPATIA EROSIVA EM
DOENTE COM POLIARTRITE**

**Mónica Bogas,
Maria do Carmo Afonso,
Domingos Araújo**

Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

RESUMO

A anemia é uma manifestação frequente no quadro de uma artrite reumatóide e a existência de perdas hemáticas sobrepostas nem sempre se traduz por uma anemia ferropénica. Em causa pode estar uma neoplasia ou outra lesão sangrante gastro-intestinal que poderá ser subestimada ao interpretar-se a anemia como relacionada com a doença crónica subjacente. Apesar de menos frequentemente descritas que as lesões gastro-duodenais, as complicações no intestino delgado associadas aos anti-inflamatórios não esteróides, usados no tratamento das doenças reumáticas, são mais comuns do que anteriormente se suspeitava. Os autores apresentam um caso paradigmático das dificuldades que podem surgir na avaliação de uma anemia associada a doença reumática inflamatória e discutem alguns aspectos sobre a toxicidade dos anti-inflamatórios a nível intestinal.

Palavras-Chave: Anemia; Artrite Reumatóide; Anti-inflamatórios Não Esteróides; Toxicidade Intestinal.

ABSTRACT

Anaemia is a common clinical feature in patients with rheumatoid arthritis and the coexistence of blood loss may not show an obvious iron deficiency anaemia. The cause may be a cancer or other reason for gastrointestinal bleeding that could be underestimated for being explained as associated with the chronic rheumatic disease. Although less described than gastroduodenal lesions, small bowel damage of non-steroidal anti-inflammatory drugs, used in the treatment of rheumatic diseases, are more common than previously thought. The authors describe a clinical case paradigmatic of the difficulties that may appear in the approach of anaemia in a patient with a chronic rheumatic disease and discuss some features of intestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key-words: Anaemia; Rheumatoid Arthritis; Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs; Intestinal Toxicity.

ENTEROPATIA EROSIVA EM
DOENTE COM POLIARTRITE

Mónica Bogas*, Maria do Carmo Afonso**, Domingos Araújo***

Introdução

A anemia na artrite reumatóide tem uma patogénia complexa, apresentando, geralmente, as características de uma anemia de doença crónica, correlacionando-se com a actividade inflamatória e normalizando com o seu tratamento.¹

Num doente com poliartrite, alterações do estado geral e anemia, com ou sem evidência clara de perdas hemáticas ou ferropenia, a poliartrite para-neoplásica constitui um diagnóstico de exclusão, principalmente em idades mais avançadas.^{2,3}

O tratamento da artrite obriga, com frequência, ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), fármacos com potencial toxicidade, sobretudo a nível gastrointestinal, resultando, por vezes, em hemorragia digestiva oculta, sem sintomatologia anunciadora, representada apenas pela presença de uma anemia crónica.⁴

Não será raro, no entanto, negligenciar-se uma anemia que exige tratamento específico, pensando relacionar-se com a doença reumática inflamatória subjacente.

Apesar de aparentemente menos frequentes que as lesões gastro-duodenais, as complicações no intestino delgado associadas aos AINEs existem, sendo muitas vezes subestimadas.⁴ O número reduzido de casos descritos pode apenas representar, além da fraca acessibilidade aos meios diagnósticos, a falta do seu reconhecimento como entidade nosológica.

O caso apresentado descreve as dificuldades que podem surgir na avaliação diagnóstica de uma anemia associada a doença reumática inflamatória crónica. Os autores realçam a importância do reconhecimento da toxicidade intestinal dos AINEs,

provavelmente os fármacos mais prescritos em todo o mundo, discutindo os seus aspectos mais relevantes e reforçando a ideia de que esta toxicidade é comum, devendo ser incluída no diagnóstico diferencial em doentes com anemia e/ou pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

Caso clínico

J.M.A., homem de 60 anos de idade, fumador, sem antecedentes patológicos relevantes, é enviado à consulta de Reumatologia em Maio de 2005 para observação e tratamento de quadro clínico de poliartrite envolvendo punhos, metacarpofalângicas (MCFs) e interfalângicas proximais (IFPs), cotovelos, joelhos, tibiotársicas (TTs) e metatarsofalângicas (MTFs), iniciado cerca de meio ano antes, acompanhado de rigidez matinal prolongada, superior a 2 horas, incapacidade funcional muito marcada e alterações do estado geral, traduzidas por astenia, anorexia e emagrecimento de cerca de 10 Kg. Secundariamente referia sintomatologia depressiva, mas negava qualquer sintomatologia respiratória, digestiva, genito-urinária ou intestinal. Tinha sido medicado três meses antes com celecoxib e a associação paracetamol-codeína.

Na observação geral apresentava-se emagrecido, com atrofia muscular generalizada, estava apirético, a auscultação cardio-pulmonar e o exame abdominal eram normais, não tinha adenomegalias ou organomegalias palpáveis, lesões muco-cutâneas ou outras alterações com significado clínico. O exame músculo-esquelético revelava sinais de artrite dos punhos, MCFs e IFPs, cotovelos, ombros, joelhos, TTs e MTFs.

A avaliação analítica de que era portador, efectuada em Março de 2005, revelava anemia ligeira com Hgb-11,6 g/dl, elevação da VS com normalidade da PCR.

Atendendo à idade e à incapacidade funcional associada ao quadro clínico, o doente foi internado para estudo diagnóstico e terapêutico.

* Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

** Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

*** Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

Na data da observação constatou-se: Hgb-9,9mg/dl, VGM-78, CHCM-31, VS70mm/1^ah, PCR-10,9 mg/dl, proteinograma eletroforético com PT-7,6 g/dl, hipoalbuminemia de 2,6 g/dl (33,9%) e fracção gama 2,1g/dl (27%), factor reumatóide e Waaler Rose negativos, restante função renal, transaminases, ionograma e urina II normais. Não havia reticulocitose (0,89%= $375 \times 10^{12}/L$) e o esfregaço mostrava apenas anisocromia e eritrócitos hipocrómicos.

O estudo radiológico das articulações envolvidas revelou apenas diminuição da densidade óssea e ligeira diminuição das entrelinhas intercárpicas. A radiografia do tórax era normal.

Iniciou então restante estudo para melhor esclarecimento do quadro de poliartrite e da anemia associada, tendo sido medicado sintomaticamente com diclofenac, paracetamol, omeprazol e pequenas doses de corticóides, uma vez que não havia no imediato evidência de perdas hemáticas, infecção, ou outras alterações que constituíssem contra-indicação para esta terapêutica.

Entretanto, o estudo da cinética do ferro, com Fe sérico-14 µg/dl, transferrina-171 mg/dl e Ferritina-248 ng/ml, levantou dúvidas quanto à etiologia da anemia, podendo a sua origem ser interpretada como decorrente quer de uma doença crónica, quer de eventuais perdas hemáticas e ferropenia consequente, ou de ambas. Posteriormente, o resultado da pesquisa de sangue oculto nas fezes, que foi positiva nas 3 amostras enviadas, motivou a procura de eventual lesão sangrante do tubo digestivo, tendo o doente sido submetido a uma esofago-gastro-duodenoscopia (EGD) que mostrou apenas um eritema difuso da mucosa gástrica, e a uma colonoscopia que não revelou qualquer alteração.

Na reavaliação analítica verificámos agravamento da anemia apresentando então valores de Hgb-8,5 mg/dl e Ht-30%. No entanto, quando questionado, o doente continuava a negar qualquer sintomatologia que evocasse patologia gastrointestinal ou outra e a monitorização dos sinais vitais não mostrava instabilidade hemodinâmica.

Apesar de clinicamente se verificar uma progressiva e lenta melhoria do quadro osteoarticular, o agravamento da anemia e a fraca resposta à terapêutica sintomática instituída, motivaram um estudo mais exaustivo com a realização de uma TAC toraco-abdominal e observação por otorrinolaringologista, tendo em particular atenção os antecedentes tabágicos e uma possível causa neoplásica de origem pulmonar, vias aéreas superior

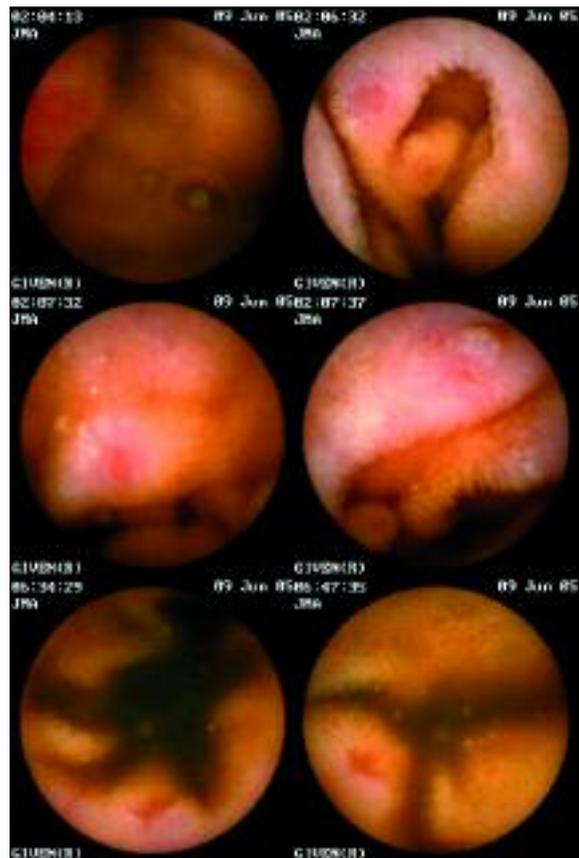


Figura 1. Erosões e ulceração no intestino delgado visualizadas por cápsula endoscópica.

res ou digestiva, não visualizada nos exames previamente realizados. Toda esta investigação, mais uma vez, se revelou dentro da normalidade. Impunha-se então o estudo do intestino delgado por cápsula endoscópica, que evidenciou a existência de múltiplas erosões difusas a nível do duodeno e íleon, bem como uma úlcera com cerca de 1 cm no íleon distal, consideradas, pelo gastroenterologista que efectuou a leitura do vídeo, iatrogénicas, secundárias a AINEs (Figura 1). A terapêutica com diclofenac foi suspensa e foi iniciada terapêutica com ferro oral com melhoria significativa dos valores de hemoglobina, 10 mg/dl e hematócrito, 32,8%, ao fim de 1 semana.

Concomitantemente, o diagnóstico de artrite reumatóide foi estabelecido tendo então sido medicado com metotrexato (MTX), mantendo baixas doses de corticóides e omeprazol.

Decorridos 5 meses após o internamento, o doente ficou assintomático, sem sinais de artrite, sem anemia ou hipoalbuminemia, mantendo me-

dicação com MTX e corticóides. Não voltou a ser medicado com AINEs.

Discussão

As perdas sanguíneas, num doente com patologia inflamatória, nem sempre se traduzem de forma clara por anemia ferropénica. Nestes doentes, os valores relacionados com a cinética do ferro podem ser uma combinação entre o que geralmente acompanha uma anemia por doença crónica (Ferro sérico ↓, capacidade total de fixação do ferro (CTFF) ↓ e ferritina ↑) e o que acompanha uma anemia ferropénica (Ferro sérico ↓, CTFF ↑ e ferritina ↓), além de que pode haver hipocromia e microcitose num e noutro tipo de anemia.⁵ No entanto, havendo suspeita de perdas hemáticas sobrepostas à doença, como aconteceu no caso apresentado, o estudo para avaliação de eventual hemorragia oculta deverá ser exaustivo.

Da história clínica deve sempre fazer parte uma anamnese cuidada sobre o eventual consumo de fármacos agressivos da mucosa, nomeadamente AINEs e alendronato de sódio, bem como sintomas evocadores de doença gastrointestinal. Apesar de ser controverso por qual dos procedimentos começar, a investigação de uma hemorragia oculta deverá ser iniciada por um dos métodos endoscópicos, endoscopia digestiva alta (EDA) ou colonoscopia, realizando-se o segundo, caso o primeiro não tenha sido esclarecedor.⁶ Num doente medicado com AINEs, opta-se, geralmente, por começar o estudo pelo tracto digestivo alto, tendo em conta a frequência de eventos gastro-duodenais associados a estes fármacos.⁷ Se ambos os resultados forem negativos e tendo em mente poder tratar-se de lesão sangrante no intestino delgado, deverão ponderar-se duas atitudes: suspender o fármaco potencialmente agressor e verificar a evolução após terapêutica com ferro ou proceder à tentativa de identificação da lesão.⁶ Sublinhe-se que a estratégia diagnóstica depende de vários factores, nomeadamente, a idade do doente, a presença de sintomas orientadores, a gravidade da anemia e/ou da hemorragia, a suspeita de malignidade e, também, das técnicas disponíveis.

No caso apresentado, recebeu-se a existência de neoplasia associada e a avaliação infrutífera por EDA e colonoscopia, até aí efectuada, e a positividade da pesquisa de sangue oculto nas fezes, impuseram a necessidade de outros exames comple-

mentares. Protelou-se o início da terapêutica com ferro para não interferir com a avaliação.

A evidência de lesões simultâneas difusas no duodeno e íleon na videoendoscopia por cápsula, num doente sem história anterior de doença intestinal e sob tratamento com AINEs, é sugestiva de toxicidade relacionada com estes fármacos.⁸ No entanto, e atendendo a que a cápsula não permite a realização de biópsia, estaremos sempre perante um diagnóstico presuntivo, não permitindo este achado excluir, em definitivo, outras causas de erosão e ulceração intestinal, nomeadamente uma doença inflamatória intestinal. Além de nunca ter tido sintomatologia evocadora de patologia inflamatória intestinal, a evolução favorável do doente após a suspensão do fármaco e a imediata recuperação dos valores da anemia são dados a favor da nossa hipótese diagnóstica.

O reduzido número de casos descritos de toxicidade intestinal relacionada com AINEs pode não significar a sua frequência rara, mas pelo contrário traduzir a dificuldade do seu diagnóstico. Os doentes que regularmente tomam AINEs têm um risco acrescido de inflamação, ulceração da mucosa do intestino delgado e hemorragia, cuja tradução clínica poderá ser uma anemia e/ou hipoalbuminemia.⁹⁻¹¹ O doente do caso descrito apresentava estas duas alterações.

Nos últimos anos têm sido delineados muitos estudos com o objectivo de verificar a frequência de lesões intestinais em doentes medicados com AINEs.^{10,12-14} A investigação tem sido efectuada com vários métodos diagnósticos e vários grupos populacionais. Em confronto com os métodos radiológicos anteriormente utilizados, a enteroscopia por sonda e a videoendoscopia são os exames com maior especificidade na detecção de lesões da mucosa intestinal e, por isso, nos estudos mais recentes, os mais utilizados.¹²⁻¹⁵ A população alvo destes estudos é variada sendo que a amostra inclui, muitas vezes e em grande número, doentes com patologia crónica articular, sob terapêutica regular com AINEs.^{10,12-14,16} As lesões intestinais são identificadas pelos exames referidos em 11,5% a 75% dos indivíduos medicados com estes fármacos, podendo traduzir-se numa enteropatia sub-clínica silenciosa ou originar complicações mais graves que podem mesmo levar à morte^{12-14,17}. O espectro de lesões identificadas nesses estudos e em casos individuais relatados, varia desde simples lesões punctiformes («red spots»), erosões e úlceras a estenoses, «diafragmas» e perfurações.^{12-14,17-20}

Estudos também recentes, têm demonstrado que os inibidores selectivos da COX-2 embora pareçam mais seguros neste contexto, podem provocar lesões intestinais semelhantes às dos AINEs não selectivos.^{16,21}

No entanto, apesar da existência de muitos estudos, poucos foram os que estimaram o verdadeiro impacto das consequências dessas lesões. Existem poucos dados na Europa sobre a frequência de hospitalizações por complicações intestinais relacionada com AINEs. A incidência anual de hospitalizações por complicações intestinais associadas a estes fármacos, estimada a partir de uma base de dados Norte Americana (ARAMIS), é de 0,19 por 100 doentes-ano nos doentes com artrite reumatóide e 0,23 por cada 100 doentes-ano nos doentes com osteoartrose.²²

Endereço para correspondência:

Mónica Bogas
Prç Linha Vale do Lima, nº2 Bl.3- Edif.2, 4º andar
4900-296 Meadela, Viana do Castelo
E-mail: monica.bogas@sapo.pt

Referências

- Matteson E, Cohen M, Conn D. Rheumatoid arthritis: Clinical features and systemic involvement. In: Klippel J, Dieppe P. Rheumatology. London: Mosby,1998: vol.2: 5.4.1-5.4.8.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-44.
- Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:353-354.
- Thiefin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005;72:286-94.
- John W. Adamson. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Inc, 2004. 16th International edition. 586-592.
- American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:197-200.
- Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:97-124.
- Chutkan R, Toubia N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:67-85.
- Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small- intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;2:711-714.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362-366.
- Davies NM, Jamali F, Skeith KJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy and severe chronic anemia in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996;39:321-324.
- Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11:4861-4864.
- Grahm DY, Opekun AR, Willingham FE, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2005;3:55-59.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodhors Asgeir, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-1178.
- Eliakim AR. Video capsule endoscopy of the small bowel (PillCam SB). *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:124-127.
- Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
- Morris AJ, Mackenzie JE. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992; 33: 887-889.
- Yousfi MM, De Petris G, Leighton JA, et al. Diaphragm disease after use of nonsteroidal anti-inflammatory agents: first report of diagnosis with capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:686-691.
- Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: inflammatory lesions. *Endoscopy* 2005; 37:769-775.
- Yoon KH, Ng SC. A case of sulindac-induced enteropathy resulting in jejunal perforation. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:116-119.
- Witter J. NDA 20-998/S-009. Medical officer review. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
- Singh G. Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105:31-38.



SÍNDROME UNHA-PATELA

**Maria João Saavedra,
Armando Malcata**

Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

SÍNDROME UNHA-PATELA

Maria João Saavedra,* Armando Malcata**

Doente do sexo feminino, 23 anos de idade com distrofia ungueal congénita de etiologia não esclarecida. Observada em Consulta de Reumatologia por apresentar artralguas de ritmo predominantemente mecânico dos joelhos e tibiotársicas com seis anos de evolução.

Não havia descrição de casos similares nos familiares.

Ao exame objectivo apresentava distrofia de todas as unhas das mãos (Figuras 1 e 2), sem envolvimento das unhas dos pés, palpação dolorosa dos joelhos e tibiotársicas, sem limitação da mobilidade e sem artrite. No estudo analítico efectuado tinha indícios de proteinúria, na urina tipo II e um valor de 107 mg na urina de 24 horas. Sem outras alterações. Nas radiografias apresentava displasia dos ossos ilíacos e das patelas com sub-luxação e bácia externa (Figura 3).

Com base nas manifestações clínicas e na radiologia foi colocada a hipótese diagnóstica de Síndrome unha-patela.

Esta síndrome é muito rara, tem transmissão autossómica dominante ligada ao gene LMX1B, do braço longo do cromossoma 9, estando também descritos casos esporádicos nos quais integramos este caso clínico.

Caracteriza-se por distrofia ungueal congénita



Figura 1. Distrofia ungueal.

(97% dos casos), com envolvimento simétrico predominantemente das mãos, displasia das patelas (92%), displasia dos ossos ilíacos (62%) e displasia dos cotovelos (72%). Estão descritos doentes com envolvimento ocular (glaucoma) e renal. O envolvimento renal apesar de ser inconstante (5-14%) pode ser grave, eventualmente com evolução para insuficiência renal terminal. Manifesta-se por proteinúria, síndrome nefrótica, hematuria e HTA.

Não existe terapêutica específica para esta síndrome, devendo ser considerada a correcção cirúrgica de acordo com as alterações funcionais.

Endereço para correspondência:

Maria João Saavedra
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto – 3000-075 Coimbra
Telefone: 239400400
Fax: 239401045
E-mail: maria.saavedra@clix.pt



Figura 2. Distrofia ungueal.

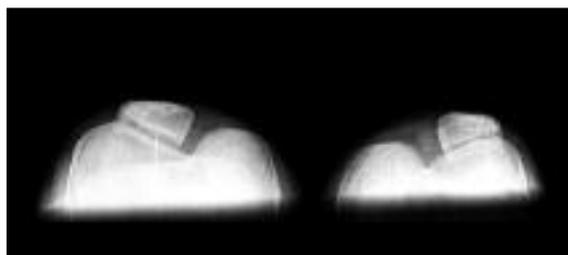


Figura 3. Radiografia das patelas.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Director do Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

Referências

1. J. Leite, F. Machado, A. Filho, A. Capibaribe. Síndrome unha-patela (onicoosteoartrrodiasplasia hereditária). Rev Bras Ortop 1999; 34: 495-498.
2. N. Kolhe, J. Stoves, E. Will, B. Hartley. Nail-patella syndrome – renal and musculo – skeletal features. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 169-170.
3. E. Sweeney, A. Fryer, R. Moutford, A. Green, I. McIntosh. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. J Med Genet 2003; 40: 153-162.
4. U. Sato, S. Kitanaka, T. Sekine, S. Takahashi, A. Ashida, T. Igarashi. Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome. Pediatric Research 2005; 57: 783-788.

17th Scientific Meeting of the International Bone and Mineral Society

Canada, Montreal
24-29 de Junho de 2007

**Limite de Envio de Resumos:
8 de Janeiro de 2007**

12th International Congress on Antiphospholipid Antibodies

Itália, Florença
18-20 de Abril de 2007

**Limite de Envio de Resumos:
15 de Janeiro de 2007**

ASBMR 29th Annual Meeting

EUA, Honolulu
16-19 de Setembro de 2007

**Limite de Envio de Resumos:
17 de Abril de 2007**

■ **27th European Workshop for Rheumatology Research**

Local e Data: Itália, Florença. 22-24 de Fevereiro de 2007

■ **7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Portugal, Porto. 28-31 de Março de 2007

Limite de Envio de Resumos: 15 de Janeiro de 2007

■ **12th International Congress on Antiphospholipid Antibodies**

Local e Data: Itália, Florença. 18-20 de Abril de 2007

Limite de Envio de Resumos: 15 de Janeiro de 2007

■ **34th European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: Dinamarca, Copenhaga. 5-9 de Maio de 2007

■ **The 8th International Congress on SLE**

Local e Data: China, Shangai. 23-27 de Maio de 2007

■ **2007 EULAR Congress**

Local e Data: Espanha, Barcelona. 13-16 de Junho de 2007

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2007

■ **17th Scientific Meeting of the International Bone and Mineral Society**

Local e Data: Canada, Montreal. 24-29 de Junho de 2007

Limite de Envio de Resumos: 8 de Janeiro de 2007

■ **ASBMR 29th Annual Meeting**

Local e Data: EUA, Honolulu. 16-19 de Setembro de 2007

Limite de Envio de Resumos: 17 de Abril de 2007

■ **American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Boston. 6-11 de Novembro de 2007

Limite Previsível de Envio de Resumos: início Maio de 2007

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Fevereiro de 2006 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para arp@spreumatologia.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2007-2008):

para a morada permanente:

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

ou para:

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: arp@spreumatologia.pt

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 cm, 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

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo

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

- c) Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente após o 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 abreviatu-

ras 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 e última página do capítulo.

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser 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.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the Internacional Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

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.

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to arp@spreumatologia.pt. In addition they can also be sent to:

Editor Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

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

or to:

Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta Av. Prof. Torrado da Silva 2801-951 Almada E-mail: arp@spreumatologia.pt

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; Material 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, Material and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal

name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Chapter in Book*

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

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

– *Book*

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

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

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

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

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

Editorials: Editorials: 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: _____