

Vol. XXIV
Nº 92 • Maio/Junho 1999

acta
reumatológica
portuguesa

Diclofenac de Sódio 75 mg • Misoprostol 200 µg

ARTHROTEC® 75

EXECUTIVO, Lda

+ Potência

+ Eficácia

+ Segurança



SEARLE

Monsanto Portugal, Lda • Rua Sanches Coelho, nº3, 9º - 1600 LISBOA
C.I.P.C. 501 339 230 • Capital Social 79.095.000\$00 • Mat. 57495 • C.R.C. Lisboa

Índice

• Editorial	7
• Artigos Originais	
<i>Prémio Novartis de Reumatologia 1999</i>	
Estudo de correlação entre a histopatologia da sinóvia reumatóide e a evolução clínica da doença: diagnóstico precoce e factores de prognóstico.	
JE Fonseca, H Canhão, C Resende, F Saraiva, JC Teixeira da Costa, J Bravo Pimentão, M Carmo-Fonseca, JA Pereira da Silva, M Viana de Queiroz.	11
Doença reumática e deficiência de alfa-1-antitripsina.	
Paulo Coelho Clemente e J A Melo Gomes.	27
• Artigo de Revisão	
Lúpus Eritematoso Sistémico: revisão de alguns artigos publicados durante o ano de 1998.	
Maria Manuela Costa	33
O que há de novo na terapêutica das vasculites.	
Maria Odete Hilário	39
• Cartas ao Editor	45
• Notícias	46
• Agenda Nacional	48
• Agenda Internacional	48
• Normas de Publicação	49

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Conselho Editorial

Editor Chefe (Chief Editor)
Editores Associados (Associated Editors)

José António P. Silva
Fernando Saraiva
Iva de Brito
Luís Maurício
Manuela Costa
Maria do Carmo Afonso
Paulo Coelho

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Direcção

Presidente	Dr. Mário Rodrigues	Tesoureiro	Dr.ª Viviana Tavares
Vice-Presidente	Dr. A. Alves de Matos	Vogal Região Sul	Dr. José Bravo Pimentão
Vice-Presidente	Dr. A. Domingos Araújo	Centro	Dr. Paulo Reis
Sec. Geral	Dr. Augusto Faustino	Norte	Dr. Carlos Vaz
Sec. Adjunto	Prof. José António P. Silva	Ilhas	Dr. José Quintal Freitas

Mesa da Assembleia Geral

Presidente	Dr. J. A. Melo Gomes
Relator	Dr.ª Sara de Freitas
Relator	Dr. Rui André Santos

Conselho Fiscal

Presidente	Dr. Carlos Miranda Rosa
Relator	Dr.ª Maria do Carmo Afonso
Vogal	Dr. Paulo Coelho

Presidente Eleito

Dr. António Aroso Dias

Conselho Científico

ANATOMIA PATOLÓGICA
BIOQUÍMICA
CARDIOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA
GASTROENTEROLOGIA
HIDROLOGIA
IMUNOLOGIA
MED. FIS. REAB.
MEDICINA INTERNA
MEDICINA DO TRABALHO
NEUROCIRURGIA
OFTALMOLOGIA
ORTOPEDIA
PATOLOGIA CLÍNICA
PEDIATRIA
RADIOLOGIA
REUMATOLOGIA

Dr.ª Odete Almeida
Prof. Dr. J. Martins e Silva
Prof. Dr. Mário Lopes
Prof. Dr. Galvão Teles
Prof. Dr. Guilherme Peixe
Prof. Dr. Frederico Teixeira
Prof. Dr. Rui Victorino
Dr. Martins da Cunha
Dr. Monteiro Baptista
Dr. A. Meyrelles do Souto
Prof. Dr. António Trindade
Prof. Dr. Castanheira Diniz
Prof. Dr. Salis Amaral
Prof. Dr. Pinto de Barros
Dr.ª Maria José Vieira
Dr. J. Covas de Lima
Prof. Dr. A. Lopes Vaz

Edição e Propriedade: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Redacção: Sociedade Portuguesa de Reumatologia - R. D. Estefânia, 177, 1.º D - 1000-154 LISBOA

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101 897

Depósito Legal: 86 955/95

Publicidade: Rita Goulão Oliveira e Nuno Quintela Lucas

Dep. Gráfico: Lina Vinagre e António Castro

Impressão e acabamento: SIG - Sociedade Industrial Gráfica, Lda. - Camarate

Tiragem: 6 000 Exemplares

Preço de n.º Avulso: 500\$00 (\$10 USD); Anual (6 números): 2000\$00 (\$30 USD)

Coordenação Editorial:  **FARMAPRESS EDIÇÕES, LDA.** Av. Almirante Reis, 219 - 3.º Dt.º 1000-049 Lisboa
Telef.: 849 89 55 • Fax: 849 44 05

Contents

• Editorial	7
• Original Papers	
<i>Prémio Novartis de Reumatologia 1999</i>	
Correlation between rheumatoid synovium histopathology and clinical progress of the disease: early diagnosis and prognostic factors.	
JE Fonseca, H Canhão, C Resende, F Saraiva, JC Teixeira da Costa, J Bravo Pimentão, M Carmo-Fonseca, JA Pereira da Silva, M Viana de Queiroz.	11

ABSTRACT

Recent immunohistologic characterization of the synovial membrane has not increased the precision with which pathologists can establish the diagnosis or the prognosis of rheumatic diseases. Although routine histologic techniques are still the main procedure in the study of the synovial biopsy the relationship between the typical histological changes of rheumatoid synovium and clinical manifestations has not been studied in detail. With the aim of determining whether a simple semiquantitative method of evaluating the changes in closed synovial biopsies was of clinical value in assessing both the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis (RA) patients, we evaluated retrospectively 72 synovial biopsy specimens (26 RA patients, 30 patients with other inflammatory diseases and 16 osteoarthritis patients). Scores (0-10) were assigned to each biopsy specimen for each of 6 histologic features: synoviocyte hyperplasia; fibrosis in subsynovial layer; proliferating blood vessels; perivascular infiltrates of lymphocytes; focal aggregates of lymphocytes; diffuse infiltrates of lymphocytes. Scores were compared between the 3 groups and also between RA sub-groups: early and late disease; positive and negative rheumatoid factor; with and without joint erosions; with and without systemic disease.

Significant differences in the mean global score (mean of the 6 scores) were found both between RA and osteoarthritis and between other inflammatory diseases and osteoarthritis ($p < 0,01$). RA mean global score was higher than the mean global score obtained for the other inflammatory diseases, but the difference was not significant. We found a significant higher mean global score in the RA patients with erosions in comparison with the RA patients without erosions, being this difference particularly evident for the intensity of the lymphocyte perivascular infiltrate ($p < 0,05$). There were no significant differences between the other RA sub-groups.

Previous studies seeking predictors of the radiological course in RA have not included histologic analysis of the synovial membrane. Although a recent report depicted immunohistological features which might be associated with a more aggressive radiological course, the present study is the first to identify differences, using routine histologic techniques, between the rheumatoid synovial membrane of patients with and without erosions.

ABSTRACT

Alpha1antitrypsin is a protein with important inhibitory actions in the immune system and inflammatory process. Its serum levels are genetically determined. Some rare alpha1antitrypsin alleles induce a low level of blood circulating alpha1antitrypsin. This deficiency, when severe, causes early and severe chronic liver or lung disease, but also an immunitary hyperreactive state. Several autoimmune diseases have been related with alpha1antitrypsin deficiency, including some rheumatic diseases. In this paper we describe three family cases of alpha1antitrypsin deficiency in association with undifferentiated connective tissue disease.

• **Reviews**

Systemic lupus erythemathosus: a review of papers published in 1998.
 Maria Manuela Costa 33

New aspects in the treatment of vasculitis.
 Maria Odete Hilário 39

- **Letters to the Editor** 45
- **News** 46
- **National Agenda** 48
- **International Agenda** 48
- **Instructions to Authors** 49

COX₂ 2

Nimed[®]

(nimesulide)

A EXPERIÊNCIA DO MÉDICO
E A AVALIAÇÃO PELO DOENTE
DA EFICÁCIA E TOLERÂNCIA,
SÃO INDICADORES RELEVANTES
NA ESCOLHA DE UM AINE

 **RHÔNE-POULENC**

Rhône-Poulenc Rorer

Rhône-Poulenc Rorer, Lda. Contribuinte n.º 500 162 093. Capital Social 48 000 000\$00. Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Lisboa sob o n.º 6568. Sede: Centro Empresarial Torres de Lisboa, Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B. 1600 - 209 LISBOA.

Apresentação: Nimed 20 comprimidos x 100 mg - PVP: 2.594\$00; Regime Geral - Estado: 1.816\$00; Utente: 778\$00 - Regime Especial - Estado: 2.205\$00; Utente: 389\$00. Nimed 60 comprimidos x 100 mg - PVP: 6.415\$00; Regime Geral - Estado: 4.491\$00; Utente: 1.924\$00 - Regime Especial - Estado: 5.453\$00; Utente: 962\$00. Nimed 20 carteiras x 100 mg - PVP: 2.164\$00; Regime Geral - Estado: 1.515\$00; Utente: 649\$00 - Regime Especial - Estado: 1.839\$00; Utente: 325\$00.
Medicamento sujeito a receita médica. Informação detalhada disponível a pedido.

O X Congresso Português de Reumatologia e os desafios do futuro

A cidade de Coimbra tem um significado especial na história da Reumatologia Portuguesa, pois foi ela que acolheu o 1.º Congresso Português de Reumatologia, realizado de 4 a 7 de Abril de 1974. Vinte e cinco anos volvidos, Coimbra acolheu novamente, de forma muito calorosa, o X Congresso Português de Reumatologia, nos passados dias 27 a 29 de Maio.

Num esforço concertado entre a Comissão Organizadora (composta pelos elementos da Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, para este efeito presidida pelo seu Secretário-Geral), a Comissão Organizadora local (englobando todos os Reumatologistas ligados ao Serviço de Medicina III e Reumatologia dos H.U.C.), e a Comissão Científica (integrando o Presidente em exercício e o Presidente eleito da SPR, todos os Directores de Serviço ou Responsáveis por Unidades de Reumatologia do país, e os médicos Doutorados da Reumatologia portuguesa), foi possível realizar um Congresso que, em nossa opinião, obteve o maior sucesso científico e social.

A grande dimensão que o X Congresso Português de Reumatologia conseguiu atingir fica bem documentada pelo número de *inscrições* (foram inscritos perto de 500 médicos, de especialidades tão variadas como Reumatologia, Ortopédia, Fisioterapia, Medicina Interna, Cirurgia Plástica e Pediatria, merecendo porém realce especial a participação massiva de colegas de Clínica Geral, reflectindo decerto o interesse prático do programa), pelo total de *participantes* (perto de 400 médicos efectuaram a sua inscrição) e pela significativa *assistência média* que se manteve elevada durante todas as sessões do Congresso.

A participação da *Indústria Farmacêutica* foi também muito importante para o êxito deste Congresso: para lá de se terem esgotado os lugares disponíveis para participação como Stand (estiveram presentes 19 Laboratórios e infelizmente tivemos de recusar outras participações por limitações impostas pela área de exposição comercial), realizaram-se

quatro Simpósios Terapêuticos sobre temas de grande interesse para a Reumatologia, todos de elevada qualidade e isenção científica, atingindo globalmente significativa participação pelos congressistas.

O interesse e participação à volta do Congresso ficou ainda bem patente no número de *trabalhos recebidos* para participação, como Comunicação Livre ou sob a forma de Poster (*86 trabalhos* provenientes de variadas especialidades), todos de elevado nível científico, bem demonstrativos da vitalidade da Reumatologia portuguesa e do interesse geral que o Congresso despertou.

Foram contemplados no *programa científico* temas de grande interesse para a evolução da especialidade, de que são exemplo as Mesas Redondas sobre Neuroimunoendocrinologia ou Vasculites, bem como de interesse interdisciplinar mais alargado, como a Osteoartrose, a Lombalgia comum e a Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas da Infância e Adolescência.

Realizou-se, também, mais um Simpósio Luso-Brasileiro de Reumatologia, que para lá da excelente qualidade técnica que atingiu, permitiu reforçar ainda mais os laços científicos e de amizade entre os reumatologistas dos dois países.

Finalmente, atribuímos a maior importância ao Forum da Reumatologia - A Década do Osso e da Articulação 2000-2010 - que contou, estamos em crer pela primeira vez, com a colaboração de três Sociedades Científicas de especialidades directamente envolvidas no diagnóstico e tratamento dos doentes com patologias do âmbito do aparelho locomotor, quais sejam a nossa Sociedade, a Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia e a Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação. Estando cada Sociedade representada ao mais alto nível, as comunicações apresentadas a todos alertaram para a urgente necessidade de um maior entendimento entre elas, aproveitando ao máximo o ensejo criado pela Década do Osso e da Articulação, com imensos benefícios para a sociedade em geral, e para os doentes em particular. Por outro lado, a importância médica e o tremendo impacto económico e social das doenças reumáticas, bem demonstrado e sublinhado neste Forum, realça

a importância fundamental da Década do Osso e da Articulação como oportunidade ímpar para a consciencialização e alerta global (público em geral e autoridades da Saúde) desta realidade tantas vezes desprezada.

Foi desejo da actual Direcção da SPR que este Congresso, realizado fora de Lisboa, e constituindo já um marco notável na evolução dos nossos Congressos, fosse uma oportunidade para que todos os Reumatologistas se juntassem, reunissem e convivessem, fomentando o reencontro e o fortalecimento dos laços de amizade entre todos nós. Procuramos concomitantemente estimular a produção científica de todos os Centros de Reumatologia, tentando que no Congresso se obtivesse uma participação em número e qualidade científica de acordo com a tradição da Reumatologia portuguesa e o elevado nível dos seus actuais representantes.

A resposta dos Reumatologistas Portugueses foi muito positiva, atingindo níveis de participação significativa, tanto em termos de envio de trabalhos (recebemos trabalhos em número elevado e de grande valia científica da totalidade dos Centros de Reumatologia) como em número de presenças no Congresso (estiveram presentes a esmagadora maioria dos Reumatologistas e Internos de especialidade), o que, a par do salutar convívio que sempre

existiu durante o Congresso, em muito contribuiu para o êxito do nosso Congresso, permitindo que este possa ser recordado no futuro como uma manifestação de vitalidade da Reumatologia portuguesa.

Os desafios da Reumatologia portuguesa para o futuro são enormes mas muito estimulantes para todos: para lá do trabalho assistencial e científico diário, e da oportunidade que a Década do Osso e da Articulação constituirá para divulgação global das doenças reumáticas, perfilam-se no futuro marcos ímpares para a nossa Reumatologia, que poderão ter o seu expoente na realização em Portugal do Congresso EULAR de 2003, recentemente confirmada em Glasgow.

Saibamos aproveitar o dinamismo e a união congregados pelo X Congresso Português de Reumatologia de Coimbra, para permitir um crescimento, valorização e afirmação da Reumatologia que permita aproveitar cabalmente estas oportunidades ímpares, não só para prestígio de cada um de nós individualmente, mas sobretudo para promoção e dignificação da Reumatologia Portuguesa em geral.

*Mário Rodrigues, Presidente da S.P.R.
Augusto Faustino, Secretário geral*

NOVA EVIDÊNCIA CLÍNICA

FOSAMAX

O poder de EVITAR FRACTURAS



Anca¹
(p=0,047)

51%

Vertebrais
múltiplas¹
(≥2) (p<0,001)

90%

NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA



1 comprimido/dia



FOSAMAX

alendronato de sódio

¹ Black DM et al for the Fracture Intervention Trial Research Group: Alendronate reduces the risk of fractures in women with existing vertebral fractures: Results of the Fracture Intervention Trial. Lancet. 348:1535-1541, 1996. Estudo duplamente cego, controlado com placebo, em 6459 mulheres pós-menopáusicas divididas em 2 grupos. O primeiro grupo inclui 2027 mulheres com fracturas vertebrais prévias e DMO da anca <0,68 g/cm² determinadas por dexa, seguidas durante 3 anos. O objectivo do estudo foi o número de fracturas vertebrais e não vertebrais ocorridas durante o período do estudo. A dosagem de Fosamax foi de 10 mg/dia (inicialmente foi de 5 mg/dia durante os dois primeiros anos). As mulheres com ingestão insuficiente de cálcio (inferior a 1000 mg/dia) foi-lhes administrado suplemento de Ca e vitamina D. O 2.º braço do estudo (mulheres sem fracturas vertebrais prévias) encontra-se ainda em curso.

MERCK SHARP & DOHME

05-99FSM 98-P-024-JA

• Prémio Novartis de Reumatologia 1999

Estudo de Correlação Entre a Histopatologia da Sinóvia Reumatóide e a Evolução Clínica da Doença: Diagnóstico Precoce e Factores de Prognóstico.

JE Fonseca^{1,2}, H Canhão¹, C Resende¹, F Saraiva¹, JC Teixeira da Costa¹, J Bravo Pimentão¹, M Carmo-Fonseca², JA Pereira da Silva^{1,2}, M Viana de Queiroz¹

RESUMO

A recente caracterização imunohistoquímica da membrana sinovial não aumentou a precisão diagnóstica ou prognóstica da biópsia sinovial nas doenças reumatológicas. Apesar das técnicas histológicas de rotina continuarem a ser a base do estudo da membrana sinovial, não existem trabalhos detalhados que comparem as alterações histológicas típicas da artrite reumatóide (AR) com as manifestações clínicas desta doença. Com o objectivo de avaliar se um método simples semiquantitativo de estudo da histologia sinovial seria de interesse clínico na determinação do diagnóstico e do prognóstico da AR, revimos 72 biópsias sinoviais (26 doentes com AR, 30 doentes com outras doenças inflamatórias e 16 doentes com osteoartrose). Foram atribuídos scores₍₀₋₁₀₎ a cada um dos 6 parâmetros avaliados em cada uma das amostras: hiperplasia dos sinoviócitos; fibrose da sub-íntima; neovascularização; percentagem de vasos com infiltrado linfocitário peri-arterial; dimensão dos agregados linfocitários; infiltração linfocitária difusa. Os scores foram comparados entre os 3 grupos e também entre os subgrupos de AR: doença precoce e tardia; factores reumatóides positivos e negativos; com e sem erosões; com e sem doença sistémica. Foram encontradas diferenças significativas no score médio global (média dos 6 scores) entre os doentes com AR e os com osteoartrose e entre os doentes com outras doenças inflamatórias e os com osteoartrose. ($p < 0,01$). O score médio global dos doentes com AR era mais elevado do que o score médio global dos doentes com outras doenças inflamatórias, embora esta diferença não tivesse alcançado significado estatístico. Encontrámos uma elevação estatisticamente significativa do score médio global dos doentes com AR erosiva por comparação com os doentes sem erosões, sendo esta diferença particularmente evidente para o parâmetro infiltrado linfocitário peri-arterial ($p < 0,05$). Não se detectaram diferenças significativas entre os outros subgrupos de doentes com AR.

Os estudos anteriormente efectuados sobre factores predictivos de evolução para doença erosiva não incluíram a análise da histologia sinovial convencional. Apesar de um estudo recente ter documentado características imunohistoquímicas da sinóvia reumatóide possivelmente correlacionadas com uma evolução radiológica mais agressiva, o presente estudo é o primeiro a identificar diferenças, recorrendo apenas a métodos histológicos de rotina, entre a membrana sinovial dos doentes com AR com e sem erosões.

¹ Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Medicina IV, Hospital de Santa Maria, Lisboa

² Instituto de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença com elevada prevalência e, quando está estabelecida, apresenta um quadro clínico muito característico. No entanto, surpreendentemente, a histopatologia desta doença tem sido considerada pouco específica e o seu valor diagnóstico minimizado, inclusive pelos actuais critérios de diagnóstico propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR)¹. Apesar dos recentes avanços na área da imunologia e imunohistoquímica terem fornecido mais algumas dados sobre a histopatologia da sinóvia reumatóide, a verdade é que estes aspectos complementares não têm ainda um valor diagnóstico ou prognóstico que justifique a sua utilização no processamento habitual das biópsias sinoviais, o que se traduz por a microscopia óptica convencional continuar a ser a técnica básica para o estudo da histopatologia da sinóvia.

As alterações histológicas mais frequentes na sinóvia reumatóide são o aumento do número de camadas de sinoviócitos da íntima, a fibrose da sub-íntima, a neovascularização, os infiltrados inflamatórios perivascularares, os agregados de linfócitos e o infiltrado difuso de linfócitos em todo o tecido sinovial. Porém estes aspectos microscópicos são considerados uma manifestação inflamatória comum a várias doenças. No entanto é de salientar que não existem estudos detalhados e com um número significativo de doentes que quantifiquem e comparem estes vários parâmetros entre a AR e outras patologias inflamatórias articulares. Por outro lado, apesar de existirem numerosos estudos sobre os vários factores laboratoriais, clínicos ou epidemiológicos que condicionam o prognóstico da AR, estes trabalhos não têm incluído uma análise da correlação das alterações histológicas com as variáveis clínicas mais importantes.

O presente estudo pretende colmatar algumas destas lacunas. Efectuámos uma avaliação semi-quantitativa das alterações histológicas de 72 biópsias sinoviais realizadas em 26 doentes com AR, 30 doentes com várias patologias inflamatórias articulares e 16 doentes com osteoartrose. Nos doentes com AR são ainda avaliadas as diferenças existentes entre os doentes com doença precoce e tardia; entre os que apresentam factores reumatóides no soro e os que não os apresentam; entre os doentes

com erosões radiológicas e os que não têm doença erosiva; entre os que têm manifestações sistémicas e os que não as apresentam. Que seja do nosso conhecimento este é o primeiro trabalho que documenta uma diferença significativa entre os aspectos globais histológicos dos doentes com AR que têm doença erosiva e os que não têm erosões ósseas, sendo a maior frequência de infiltrado inflamatório perivascular nos doentes com erosões ósseas o aspecto histológico mais assinalável.

Artrite Reumatóide - Epidemiologia e Clínica

A AR é uma doença inflamatória crónica, que afecta cerca de 0,5 a 1% da população, com um predomínio do sexo feminino (2 a 4 vezes mais do que no sexo masculino), podendo ter início em qualquer altura da vida, mas com um pico de frequência no adulto jovem e na mulher na peri-menopausa. A sua etiologia é desconhecida e será provavelmente multifactorial, existindo argumentos a favor de uma predisposição genética, conforme sugerem os estudos de concordância em gémeos monozigóticos em comparação com gémeos dizigóticos (diferença de 4 vezes a favor dos primeiros) e a associação ao antigénio HLA DR4. Por outro lado parece existir um contributo hormonal significativo, traduzindo quer por uma maior frequência no sexo feminino quer pela influência no desencadear e na gravidade da doença de momentos associados a flutuações hormonais importantes (gravidez, parto, amamentação e terapêuticas hormonais). O alvo da actividade inflamatória é a membrana sinovial, manifestando-se clinicamente por poliartrite simétrica e aditiva, envolvendo predominantemente as articulações dos punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais dos dedos das mãos, mas podendo envolver outras articulações, bolsas periarticulares e bainhas tendinosas. A persistência da actividade inflamatória causa erosões da cartilagem e do osso subcondral, com destruição progressiva das articulações afectadas. A actividade inflamatória pode existir noutros tecidos causando manifestações sistémicas da AR: nódulos subcutâneos, fibrose pulmonar, vasculite, serosite, inflamação ocular e alterações hematológicas.^{2,3}

Em Portugal existem poucos estudos epidemiológicos sobre a AR, no entanto os dados disponíveis sugerem que afecte cerca de 1% da população, com uma idade média de início da doença de 46 anos, sendo 80% dos doentes do sexo feminino⁴. Por motivos ainda não esclarecidos, mas provavelmente relacionados com um factor genotípico, os doentes portugueses com AR parecem ter um curso clínico mais favorável do que os doentes do Norte da Europa e do Norte da América: maior capacidade funcional, menos erosões, menor frequência do factor reumatóide, menos manifestações sistémicas, menor associação ao antigénio HLA-DR4.^{5,6,7}

Artrite Reumatóide- Diagnóstico

O diagnóstico da AR é fundamentalmente clínico e a importância dos critérios de diagnóstico definidos pelo ACR decorre da necessidade de uniformização no contexto de trabalhos de investigação. No entanto, frequentemente os quadros de inflamação articular não são característicos de nenhuma entidade clínica, sendo nestes casos fundamental o estudo do líquido articular e da histologia da membrana sinovial. A valorização dos aspectos histológicos da sinóvia é difícil quando não existe uma etiologia infecciosa ou tumoral. De facto, não existem actualmente critérios seguros para um diagnóstico histopatológico das várias patologias reumáticas que podem causar sinovite, sendo a rentabilidade diagnóstica da biópsia sinovial inferior a 35%⁸, mesmo nos centros mais especializados.

Artrite Reumatóide- Prognóstico

Algumas variáveis podem ser consideradas como tendo algum valor preditivo do futuro comportamento agressivo da doença: presença de factores reumatóides no soro, HLA DR4, aparecimento precoce de erosões, envolvimento poliarticular extenso, manifestações sistémicas, reduzida capacidade funcional e baixo nível social e escolar⁹. A biópsia sinovial, quando efectuada em doentes com AR, é geralmente realizada numa fase precoce, antes do diagnóstico definitivo, altura teoricamente ideal para se avaliarem eventuais aspectos histológicos suges-

tivos de mau prognóstico. Infelizmente, e até agora, não foram ainda identificados aspectos histopatológicos que se correlacionem de forma consistente com a evolução e o prognóstico da AR.

Histologia da membrana sinovial

A sinóvia é um tecido conjuntivo que reveste a cápsula articular, formando uma interface com o líquido sinovial. É geralmente subdividida histologicamente numa camada designada por íntima, com 20-40mm de espessura, e por outra conhecida por subíntima, que pode atingir 5 mm de espessura (Figura 1). A íntima, em contacto directo com o líquido sinovial, é composta por um conjunto de células que se distribuem de forma irregular, em uma ou duas camadas, formando uma orla celular de revestimento. Estas células de revestimento são classificadas em dois tipos principais: sinoviócitos tipo A, derivados dos monócitos, funcionando como um tipo de macrófago; sinoviócitos tipo B, derivados das células mesenquimatosas, com características de fibroblasto. A maioria dos sinoviócitos são do tipo B (80%), distribuindo-se preferencialmente nas zonas mais profundas da íntima. Embora em microscopia óptica convencional estas células sejam dificilmente distinguíveis, as suas diferenças são bem evidentes do ponto de vista ultra-estrutural¹⁰. No entanto, no tecido inflamado existe maior sobreposição das características ultra-estruturais destes dois tipos de células, dificultando a sua correcta identificação.¹¹ Por este motivo estas células são actualmente identificadas recorrendo a métodos histoquímicos ou imunocitoquímicos que permitem detectar características peculiares deste tipos celulares. O sinoviócito tipo B pode ser reconhecido pela actividade da enzima uridina difosfo-glucose desidrogenase (uridine diphospho-glucose dehydrogenase, UGDH)¹² ou pela presença do factor acelerador da destruição do complemento (complement decay-accelerating factor, DAF, CD55, reconhecido pelo anticorpo monoclonal mab67),^{13,14} da molécula de adesão da célula vascular-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)¹⁵, da molécula de adesão intercelular-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)¹⁶ ou do CD44 (principal receptor do ácido hialurónico)¹⁷. Os sinoviócitos tipo A, por seu lado,

têm grande actividade da esterase inespecífica (non-specific esterase, NSE) e expressam os receptores FcγRIIIa (receptor IgG Fc), CD14 e CD68 (embora os sinoviócitos tipo B mais superficiais também possam expressar este marcador).^{18,19,20}

Para além destes elementos celulares preponderantes são identificáveis na subíntima fibroblastos, mastócitos e linfócitos. A matriz extra-celular contém ácido hialurónico, colagénios III, IV, V e VI, laminina, fibronectina e condroitino-sulfato. A vascularização exibe uma rede de capilares próxima da íntima (alguns capilares estão presentes entre as células da íntima), sendo possível distinguir vénulas e arteríolas a cerca de 100 µm de distância da íntima.¹¹ A inervação só é visualizável recorrendo a imunohistoquímica. Recorrendo a marcadores gerais do nervo (PGP 9.5, Sinaptofisina, Neurofilamentos e contra células de Schwann-S100) e a marcadores específicos da inervação sensitiva (substância P- SP e o péptido relacionado com o gene da calcitonina- CGRP), e simpática (neuropéptido tirosina- NPY, o seu péptido C terminal- CPON e a enzima sintetizadora de catecolaminas- TH) é possível distinguir ramificações com diâmetro inferior a 5µm as quais formam uma rede nervosa que envolve os vasos, encontrando-se também terminações livres intersticiais, algumas das quais alcançam a íntima.^{21,22,23,24,25}

Histopatologia da sinóvia reumatóide

Numa fase precoce verifica-se uma proliferação dos sinoviócitos, infiltrado inflamatório composto essencialmente por linfócitos e monócitos, congestão vascular com obliteração do lúmen e extravasão de eritrócitos, podendo por vezes existir vasculite sem necrose fibrinóide. A presença de imunoglobulinas extravasculares e a detecção em microscopia electrónica de depósitos densos vasculares (cuja etiologia é desconhecida) poderão ser marcadores precoces da AR.²⁶ Na fase crónica as alterações são mais exuberantes, destacando-se um maior número de vilosidades, associado ao aumento da espessura da íntima à custa da proliferação dos sinoviócitos e do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Por vezes este infiltrado organiza-se em agregados semelhantes aos folículos linfáticos

secundários dos gânglios linfáticos. Existe também uma quantidade variável de fibrina e de fibrose da camada sub-íntima com várias zonas de necrose focal.²⁷ São visíveis com muita frequência vénulas de endotélio alto, particularmente na proximidade dos agregados linfóides, associadas à diapedese das células inflamatórias.²⁸ Os linfócitos com localização perivascular são predominantemente CD4 e os de distribuição difusa são maioritariamente CD8,²⁹ verificando-se uma relação CD4/CD8 superior à encontrada na circulação.³⁰ O único aspecto histológico verdadeiramente característico da AR é a formação do “pannus”, uma massa celular com comportamento invasivo, formada por células de aspecto mesenquimatoso, com núcleos pleomórficos.³¹ Alguns aspectos histológicos poderão ter alguma correlação com o comportamento erosivo da AR: os mastócitos parecem estar localizados preferencialmente nas zonas de erosão da cartilagem³² e a presença em elevado número de macrófagos,³³ em particular os CD14 positivos,³⁴ ou de fragmentos de cartilagem ou de osso³⁵ está associado a maior gravidade da doença erosiva. O aspecto da vascularização na sinóvia reumatóide tem sido objecto de alguma controvérsia com autores que encontraram redução da densidade de vascularização³⁶ e outros que obtiveram resultados antagónicos.³⁷ O padrão da inervação da sinóvia reumatóide foi estudado previamente por alguns de nós^{21,22,24,25} e outros autores²³ quer em material humano quer em modelo animal. Verificou-se, por métodos imunohistoquímicos, uma clara redução da densidade de inervação durante os períodos de maior actividade inflamatória, provavelmente por lesão directa das terminações nervosas, mas também por libertação dos neuropéptidos pro-inflamatórios (com consequente diminuição da imunomarcagem). No entanto, existe uma regeneração hiperplásica desta inervação, após o surto inflamatório, contribuindo para a regeneração tecidual, mas também criando condições para uma nova participação dos neuropéptidos em futuros episódios inflamatórios.

Objectivo do Trabalho

Os progressos efectuados na histopatologia da sinóvia estão ainda longe de permitir definir critérios

de diagnóstico histológico e os indícios sobre possíveis padrões histológicos que condicionam o prognóstico da AR ainda não estão suficientemente estudados. No entanto, existem claramente condições para melhorar a rentabilidade da avaliação estritamente morfológica da sinóvia, para melhor diferenciar a sinóvia reumatóide das restantes patologias inflamatórias da sinóvia e para permitir uma perspectiva prognóstica precoce, fundamental para orientar uma terapêutica cada vez mais eficaz, mas também frequentemente mais agressiva.

Este estudo procurou efectuar a comparação do tecido sinovial da AR com o encontrado noutras patologias inflamatórias articulares e na osteoartrite, com o objectivo de:

- 1- Aumentar a rentabilidade diagnóstica da biópsia sinovial.
- 2- Caracterizar os aspectos com valor diagnóstico na sinóvia reumatóide.
- 4- Caracterizar os aspectos com valor prognóstico na sinóvia reumatóide.
- 5- Contribuir para um melhor conhecimento da fisiopatologia da AR.

Material e Métodos

Doentes

Foram incluídos neste trabalho todos os doentes que efectuaram biópsia sinovial com agulha percutânea³⁸ ou por abordagem artroscópica, entre 1993 e 1997, com um período mínimo de seguimento após a biópsia de um ano. Todos os doentes foram seguidos na consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Durante este período de tempo foram efectuadas 238 biópsias sinoviais (72% doentes do sexo feminino, idade média de 47,6 +/- 18,6 anos), mas após a revisão dos processos verificou-se que apenas 105 (71,4% doentes do sexo feminino, idade média de 49,4 +/- 18,1 anos) cumpriam os critérios de inclusão. A maioria dos doentes excluídos correspondeu a biópsias sinoviais realizadas a pedido de outros centros. Foram ainda excluídos 33 casos por o material histológico ter sido considerado insuficiente (área total de observação inferior a 8 mm²). Os 72 doentes que efectivamente foram incluídos no estudo tinham uma idade média de 48,6 +/- 19,4 anos, 50 (69,4%) do sexo feminino e 22 (30,6%) do sexo masculino. A origem do material de biópsia foi

o seguinte: 51 biópsias da bolsa supra-patelar do joelho, 7 biópsias foram obtidas por artroscopia do joelho, 4 por biópsia da tibiotársica, 3 por biópsia da rádio-cárpica, 2 por biópsia da coxo-femural, 2 por biópsia do cotovelo, 2 por biópsia de inter-falângicas proximais e 1 por biópsia do ombro. Trabalhos anteriores confirmam a ausência de alterações histológicas significativas entre amostras de sinóvia obtidas por artroscopia e por agulha percutânea.³⁹

Avaliou-se em todos os doentes o tempo de duração das queixas osteoarticulares e o tempo de evolução dos sintomas da articulação envolvida. Registou-se também a velocidade de sedimentação e a proteína C reactiva à data da biópsia, a hipótese diagnóstica considerada antes da biópsia, o diagnóstico anatomopatológico e ainda o diagnóstico final na última observação.

Os processos clínicos dos doentes com AR foram revistos no sentido de identificar manifestações extra-articulares, Síndrome de Sjögren (SS), presença de factores reumatóides no soro, erosões radiológicas, classe funcional do doente (ACR, 1991)⁴⁰ e número de anos da doença.

Foi considerado que existiam manifestações extra-articulares da AR quando se observaram um dos seguintes aspectos clínicos: a) nódulos subcutâneos; b) fibrose pulmonar documentada em telerradiografia do tórax ou em provas funcionais respiratórias; c) evidência de derrame pericárdico em ecografia ou derrame pleural em telerradiografia do tórax; d) diagnóstico de síndrome de Felty baseado na associação de AR, leucopénia com neutropénia (inferior a $2 \times 10^9/l$) e esplenomegália; e) diagnóstico de vasculite cutânea, após documentação de vasculite leucocitoclástica ou necrosante na biópsia cutânea; f) neuropatia confirmada com electromiograma; g) amiloidose confirmada em biópsia da gordura abdominal, rectal ou renal.

O diagnóstico de SS secundário foi considerado com base nos sintomas de xerostomia e xerofthalmia, confirmados por teste de Schirmer e/ou pela documentação de queratoconjuntivite seca, associado a envolvimento das glândulas salivares (biópsia labial e/ou cintigrafia das glândulas salivares).

Foi considerado existir presença de factores reumatóides no soro quando existia positividade do teste de Waaler Rose com título superior a 1:64 em mais de 2 determinações. Foi ainda verificado a

eventual positividade de anticorpos anti-nucleares, anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La).

Os doentes com AR foram divididos em classes funcionais, de acordo com a última observação na consulta³⁹: Classe I- capaz de efectuar todas as actividades diárias; Classe II- capaz de efectuar actividades de lazer e de cuidados pessoais, mas limitado na actividade profissional; Classe III- apenas capaz de efectuar actividades de cuidados pessoais, limitado em actividades de lazer e profissionais; Classe IV- incapaz de efectuar actividades da vida diária sem apoio de terceiros.

Histologia

As biópsias foram fixadas em formaldeído a 3,7%, para inclusão em parafina, corte de 6 a 10 mm em micrótomo e coloração com hematoxilina-eosina. As lâminas foram codificadas, randomizadas e examinadas, com desconhecimento do diagnóstico, num microscópio Olympus BH-2 equipado com epiluminação. Os diâmetros foram medidos com uma ocular micrométrica e a densidade das variáveis observadas calculadas com uma ocular com retículo. Foram examinados 3 a 6 fragmentos diferentes de cada biópsia com uma área média de $58,3 \pm 37,1$ mm². Esta área de leitura excede largamente os valores mínimos para garantir a representatividade da amostra recentemente propostos.⁴¹ A reproductibilidade das observações foi testada através da repetição aleatória e em ocultação do exame de uma em cada dez lâminas, sem que se documentassem diferenças significativas.

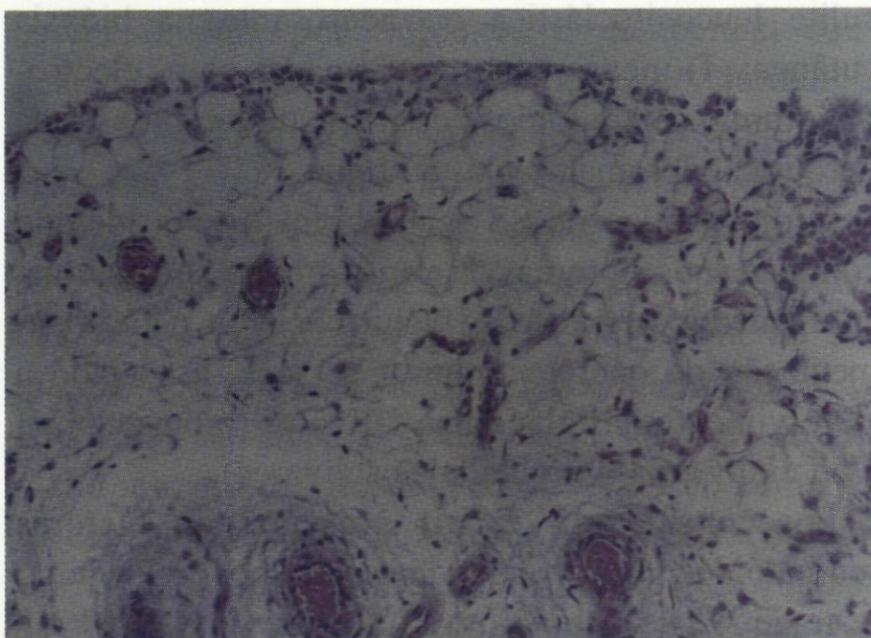


Fig. 1 - Aspecto histológico da sinóvia normal.

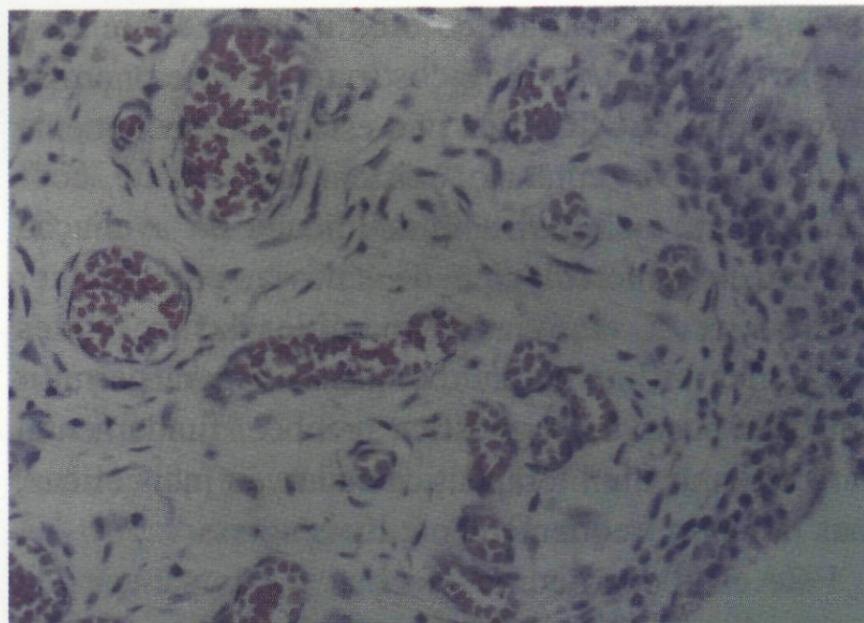


Fig. 2 - Hiperplasia da orla epitelíóide e neovascularização.

Foram quantificados 6 parâmetros histológicos^{42,43} em cada amostra estudada, cada um com um score de 0 a 10:

- O **número médio de camadas de sinoviócitos da orla epitelíóide (íntima)**, com um número possível de camadas de 1 (score 0) a mais de 10 (score 10). (Figura 2)

- A **percentagem de fibrose da camada sub-íntima**, menos de 10% (score 0), 10-15% (1), 15-20% (2), 20-25% (3), 25-30% (4), 30-40% (5), 40-50% (6), 50-60% (7), 60-70% (8), 70-80% (9), mais de 80% (10). (Figura 3)

- A **densidade média de vasos por campo (ampliação de 400 vezes)**, menos de 3 (score 0), 4-5 (1), 6-7 (2), 8-9 (3), 10-11 (4), 12-13 (5), 14-15 (6), 16-17 (7), 18-19 (8), 20-22 (9), mais de 22 (10). (Figura 2)

- A **percentagem média de vasos com infiltrado linfocitário**, menos de 5% (score 0), 5-10% (1), 10-

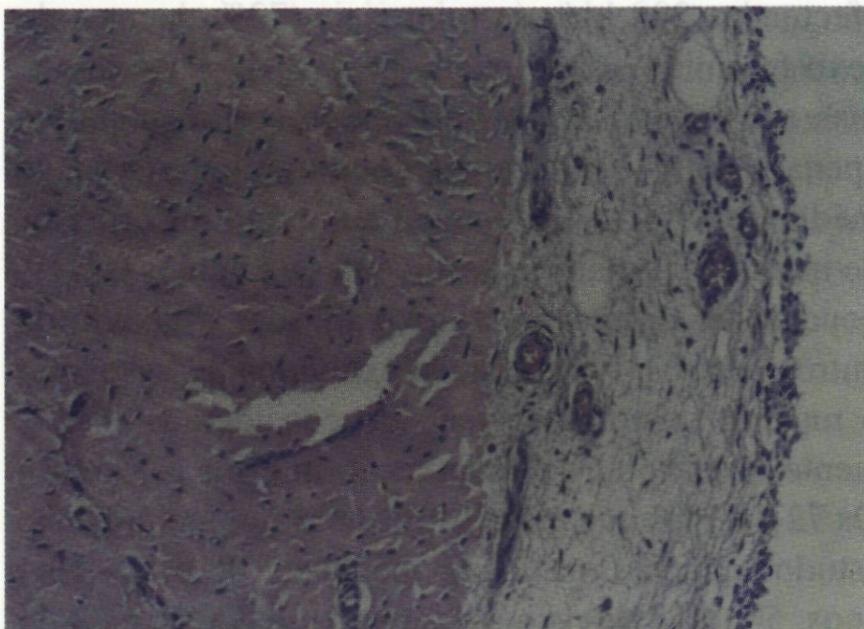


Fig. 3 - Fibrose da subíntima.

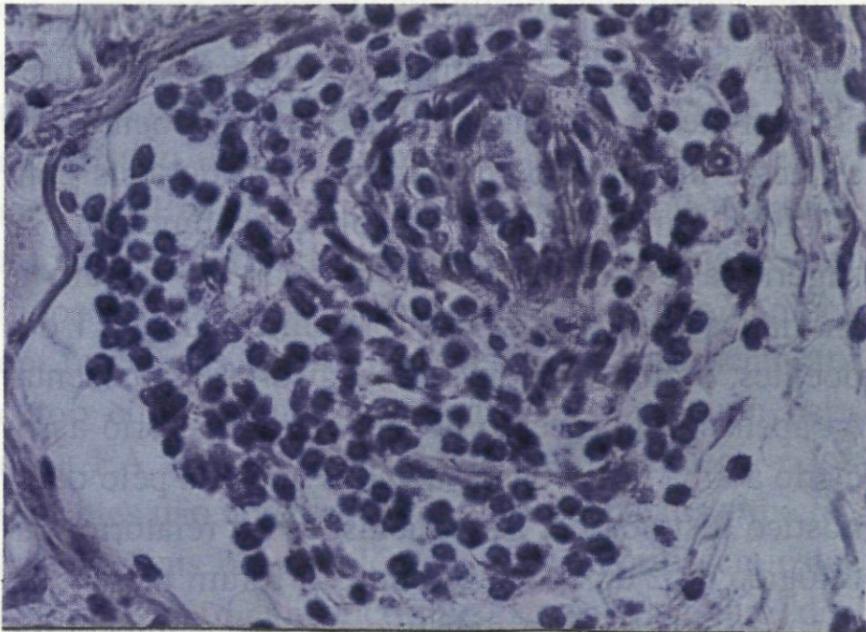


Fig. 4 - Infiltrado inflamatório perivascular.

20% (2), 20-30% (3), 30-40% (4), 40-50% (5), 50-60% (6), 60-70% (7), 70-80% (8), 80-90% (9), 100% (10); para este parâmetro só foram considerados os infiltrados com diâmetro inferior a 10 células. (Figura 4)

- O número médio de linfócitos por agregado linfocitário em diâmetro, menos de 11 (score 0), 11-15 (1), 15-20 (2), 20-25 (3), 25-30 (4), 30-35 (5), 35-40 (6), 40-45 (7), 45-50 (8), 50-55 (9), mais de 55 (10); para este parâmetro foram considerados também os infiltrados perivascularres com mais de 10 células de diâmetros. (Figura 5)

- A percentagem de linfócitos dispersos por campo, 0 (score 0), 1-10% (1), 10-20% (2), 20-30% (3), 30-40% (4), 40-50% (5), 50-60% (6), 60-70% (7), 70-80% (8), 80-90% (9), 90-100% (10). (Figura 6)



Fig. 6 - Infiltrado linfocitário difuso.

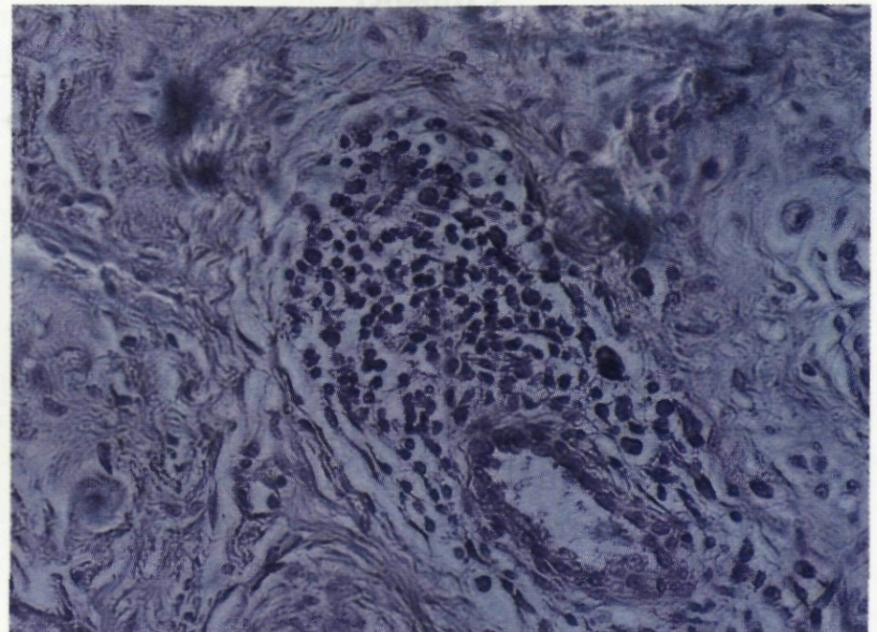


Fig. 5 - Agregado linfocitário.

Avaliação retrospectiva da rentabilidade diagnóstica do exame histológico de rotina

Após a revisão dos processos clínicos analisámos a correlação existente entre a hipótese diagnóstica inicial, o resultado anatomopatológico e o diagnóstico final do doente, com vista a determinar qual a rentabilidade do exame anatomopatológico de rotina no grupo de doentes estudados.

Correlação clínica-histologia

Os resultados foram correlacionados com o diagnóstico clínico e com a evolução clínica da entidade nosológica, de forma a isolar os aspectos histopatológicos potencialmente importantes para o diagnóstico e prognóstico. Foram valorizados os aspectos histopatológicos observados com frequência superior nos doentes com o diagnóstico clínico de AR e testado o significado estatístico desta correlação. Por outro lado, procurou-se verificar a existência de particularidades histológicas nos doentes que desenvolvem uma forma mais agressiva de AR. Nestes doentes foi testada a correlação entre estes dados histológicos e os parâmetros clínicos, laboratoriais e epidemiológicos classicamente associados a um mau prognóstico. Para comparar os valores médios dos scores utilizados entre os vários subgrupos de doentes foi utilizado o teste t de Student.

Resultados

Avaliação retrospectiva da rentabilidade diagnóstica do exame histológico de rotina

Os 72 doentes incluídos no estudo tinham uma idade média de 48,6 +/- 19,4 anos, 50 (69,4%) do sexo feminino e 22 (30,6%) do sexo masculino. A observação do anatomopatologista sugeriu um diagnóstico em 19 casos (26,4%), que em 12 casos (16,7%) correspondeu ao diagnóstico no final do período de seguimento. (Quadro 1)

Quadro 1
Relação das Hipóteses Diagnósticas Iniciais, com o Diagnóstico Anatomopatológico e com o Diagnóstico Final.

Hipóteses Diagnósticas	Diagnóstico anatomopatológico	Diagnóstico final
AR (26)	AR (9), inconclusivo (17)	AR (21), OA (3), oligoartrite (1), reumatismo palindrómico (1)
ACJ (5)	inconclusivo (5)	ACJ (4), conectivite indiferenciada (1)
AP (4)	infecção (1), OA(1) inconclusivo (2)	AP(3), OA(1)
infecção (3)	infecção (1), inconclusivo (2)	EA(1), OA(2)
EA(2)	inconclusivo (2)	EA(2)
pirofosfato Ca (1)	pirofosfato Ca (1)	pirofosfato Ca (1)
gota (1)	AR(1)	gota (1)
OA (6)	OA(1), inconclusivo (5)	OA (6)
LES (1)	inconclusivo (1)	LES (1)
Hemocromatose (1)	inconclusivo (1)	Hemocromatose (1)
SS (1)	inconclusivo (1)	AR (1)
oligoartrite (2)	inconclusivo (2)	AR (2)
poliartrite (2)	inconclusivo (2)	AR (1), Poliartrite (1)
monoartrite (16)	inconclusivo (15), AR (1)	OA(5), EA(1), conectivite indiferenciada (1), monoartrite (8)

Antes da realização da biópsia foi colocada a hipótese diagnóstica de AR em 26 doentes, que foi confirmada no final do período de seguimento em 21 doentes. Dos restantes 5 doentes 3 correspondiam a processos inflamatórios secundários a osteoartrose (OA), 1 a uma oligoartrite não classificável e 1 a um reumatismo palindrómico. O exame histológico efectuado na altura confirmou a hipótese de AR em 9 destes casos, sendo os restantes inconclusivos. 5 doentes foram biopsados com a hipótese diagnóstica de artrite crónica juvenil (ACJ) que não foi, no

entanto, confirmada num doente que veio a desenvolver características clínicas compatíveis com uma conectivite indiferenciada. Nestes 5 doentes os aspectos histológicos não foram considerados conclusivos. Em 4 doentes a avaliação clínica inicial sugeriu a possibilidade do diagnóstico de artrite psoriática (AP), que só não foi confirmado em 1 dos doentes, o qual, embora tivesse psoríase, apresentava apenas um processo de sinovite transitório associado a uma OA, conclusão aliás apoiada pelo diagnóstico histológico. As conclusões do relatório histológico de 2 dos doentes com AP foram inespecíficas e o terceiro foi sugestivo de artrite infecciosa, sem que houvesse qualquer evidência clínica, laboratorial ou bacteriológica deste diagnóstico. Por outro lado, 3 dos doentes sujeitos a uma biópsia sinovial apresentavam aspectos clínicos sugestivos de artrite infecciosa. Em nenhum destes doentes foi confirmada esta hipótese: 2 correspondiam a sinovites transitórias associadas a uma OA, sendo os aspectos histológicos classificados como inespecíficos, e um doente veio a desenvolver um quadro sugestivo de espondilite anquilosante (EA), embora tivesse uma descrição histológica sugestiva de sinovite infecciosa. A hipótese de EA foi colocada inicialmente em 2 doentes, tendo a evolução clínica confirmado esta suspeita, sem que houvesse um diagnóstico histológico conclusivo. Os 2 doentes com artrites microcristalinas (gota e doença de deposição de pirofosfato de cálcio) apresentaram concordância entre os diagnósticos iniciais e finais. O relatório histológico sugeriu a etiologia de artrite por cristais de pirofosfato de cálcio mas no caso de gota a sinovite foi considerada sugestiva de AR. A OA foi a hipótese diagnóstica que precedeu a biópsia sinovial em 6 doentes e, embora confirmada clinicamente em todos, apenas num caso os aspectos histológicos foram considerados sugestivos desta patologia, sendo as restantes observações inconclusivas. Um doente com diagnóstico inicial e final de lupus eritematoso sistémico (LES) e outro com o diagnóstico já estabelecido de hemocromatose foram também biopsados sem que os aspectos histológicos fossem conclusivos. A hipótese de diagnóstico inicial de SS foi colocada num doente que veio a desenvolver critérios diagnósticos de AR, apresentando aspectos histológicos classificados como inconclusivos. Dois doentes com oligoartrites

e 1 com uma poliartrite evoluíram para formas clínicas compatíveis com AR; houve ainda um doente com um quadro de poliartrite que se manteve incharacterístico durante todo o período de seguimento; nestes últimos 4 doentes o relatório anatomopatológico foi inconclusivo. Por fim, 16 doentes foram biopsados para esclarecimento de quadros clínicos de monoartrite. Destes doentes, 4 apresentaram como etiologia provável uma OA, 1 evoluiu para uma EA, 1 para conectivite indiferenciada e os restantes não apresentavam outros aspectos clínicos, laboratoriais ou radiológicos que permitissem estabelecer um diagnóstico. À excepção de um dos doentes com OA, que apresentava um diagnóstico histológico de AR, mas sem evidência clínica desta doença, todos os outros casos de monoartrite apresentavam descrições histológicas inconclusivas.

Caracterização da população estudada em função do diagnóstico final

Os 72 doentes estudados podem ser englobados em 3 grupos principais, de acordo com o diagnóstico estabelecido no final do período de seguimento: 26 doentes com AR (Quadro 2), 30 doentes com outras patologias inflamatórias (Quadro 3 e 4) e 16 doentes com OA (Quadro 5).

Dos 26 doentes com AR, 4 eram do sexo masculino (15,4%) e 22 do sexo feminino (84,6%). A idade média destes doentes era de $55,5 \pm 12,7$ anos, com uma duração da doença de $8,1 \pm 7,1$ anos, e uma duração do processo de sinovite da articulação biopsada de $5,4 \pm 5,6$ anos. A velocidade de sedimentação média à altura da biópsia era de $46,2 \pm 28,6$ mm/h. 18 (69,2%) destes doentes apresentavam factores reumatóides no soro, 15 (57,7%) tinham erosões ósseas detectadas radiologicamente, 6 (23,1%) eram portadores de manifestações sistémicas (2 com fibrose pulmonar, 2 com nódulos reumatóides, 1 com nódulos reumatóides e fibrose pulmonar, 1 com nódulos reumatóides e síndrome LGL- *Large Granular Lymphocytes*) e 3 (11,5%) reuniam critérios de diagnóstico de SS secundário. Do ponto de vista funcional (ACR) os doentes eram classificáveis do seguinte modo: 7 (30%) na classe I, 16 (61,5%) na classe II, 1 (3,8%) na classe III (3,8%) e 2 (7,7%) na classe IV.

Quadro 2
Caracterização dos doentes com AR

Número de doentes	26
Sexo Masc/Fem <i>n, %</i>	4(15,4%)/22 (84,6%)
Idade Média \pm dp (m-M), anos	55,5 \pm 12,7 (32-78)
Duração da doença \pm dp(m-M), anos	8,1 \pm 7,1 (0-22)
Duração sinovite art. biopsada \pm dp (m-M), anos	5,4 \pm 5,6 (0-20)
Velocidade sedimentação \pm dp(m-M), mm/ 1 ^h	46,2 \pm 28,6 (5-105)
Factores reumatóides <i>n, %</i>	18 (69,2%)
Erosões ósseas <i>n, %</i>	15 (57,7%)
Manifestações sistémicas <i>n, %</i>	6 (23,1%)
Síndrome de Sjögren 2° <i>n, %</i>	3 (11,5%)
Classe ACR I <i>n, %</i>	7 (30%)
Classe ACR II <i>n, %</i>	16 (61,5%)
Classe ACR III <i>n, %</i>	1 (3,8%)
Classe ACR IV <i>n, %</i>	2 (7,7%)

Quadro 3
Caracterização dos Doentes com Outras Doenças Inflamatórias

Número de doentes	30
Sexo Masc/Fem <i>n, %</i>	16(53,3%)/14 (46,7%)
Idade Média \pm dp (m-M), anos	35,2 \pm 19,5 (7-74)
Duração da doença \pm dp (m-M), anos	2,8 \pm 3,1 (0,1-11)
Duração sinovite art. biopsada \pm dp (m-M), anos	2,4 \pm 3,1 (0,1-11)
Velocidade sedimentação \pm dp (m-M), mm/ 1 ^h	27,3 \pm 28,8 (2-105)

Quadro 4
Outras doenças inflamatórias

Diagnósticos	<i>n</i>
Espondilite Anquilosante	6
Artrite Psoriática	3
Artrite Crónica Juvenil	4
Conectivites indiferenciadas	2
Lupus Eritematoso Sistémico	1
Doença deposição pirofosfato de cálcio	1
Gota	1
Hemocromatose	1
Reumatismo palindrómico	1
Monoartrite	8
Poliartrite	1

Quadro 5
Caracterização dos doentes com OA

Número de doentes	16
Sexo Masc/Fem n, %	4(25%)/12(75%)
Idade Média ± dp (m-M), anos	61,6 ± 14 (23-77)
Duração da doença ± dp(m-M), anos	3,8 ± 3,3 (0-10)
Duração sinovite art. biopsada ± dp (m-M), anos	3 ± 3,5 (0-10)
Velocidade sedimentação ±dp(m-M), mm/ 1 ^h	21,9 ± 19,7 (1-59)

As outras patologias inflamatórias totalizaram 30 casos, 16 do sexo masculino (53,3%) e 14 do sexo feminino (46,7%). A idade média destes doentes era de 35,2 ± 19,5 anos, com um tempo de evolução da doença de 2,8 ± 3,1 anos e um tempo de evolução do envolvimento da articulação biopsada de 2,4 ± 3,1 anos. A velocidade de sedimentação no momento da biópsia era de 27,3 ± 28,8 mm/h. Este grupo de doentes compreendia 6 EA, 3 AP, 4 ACJ, 2 conectivites indiferenciadas, 1 LES, 1 doença de deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, 2 gotas, 1 hemocromatose, 1 reumatismo palindrômico, 8 monoartrites e 1 poliartrite sem etiologias definidas após o período de seguimento (tempo médio de seguimento 2,2 anos; mínimo- 1 ano e máximo 4 anos).

Dezasseis doentes foram classificados como OA, 4 do sexo masculino (25%) e 12 do sexo feminino (75%). A idade média deste grupo de doentes era de 61,6 ± 14 anos, com um tempo médio de evolução dos sintomas articulares de 3,8 ± 3,3 anos e de 3 ± 3,5 anos para a articulação biopsada. A velocidade de sedimentação no momento da biópsia era de 21,9 ± 19,7 mm/h.

Correlação da quantificação dos parâmetros histológicos com o diagnóstico clínico

Conforme é demonstrado no Quadro 6 os parâmetros histológicos quantificados são significativamente mais elevados no grupo de doentes com AR, quando comparados com os doentes com OA. O score global médio (média do somatório dos 6 scores histológicos avaliados) é nos doentes com AR de 19,8 ± 9,7, valor significativamente ($p < 0,01$) superior ao score global médio nos doentes com OA (11,1 ± 7,4). A análise individualizada dos vários parâmetros histológicos documentou diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis estudadas, com exceção da percentagem de fibrose da subíntima e da densidade média de vasos. Embora sem significado estatístico, estes 2 parâmetros mostraram também uma tendência para serem mais elevados nos doentes com AR.

Quadro 6
Comparação das Alterações Histológicas da AR e da OA

Scores Histológicos	AR (n=26)	OA (n=16)	P
	S. médio±dp(m-M)	S. médio±dp(m-M)	
Global	19,8 ± 9,7 (4-41)	11,1 ± 7,4 (1-31)	<0,01
Camada revestimento	1,8 ± 1,7 (0-6)	0,6 ± 0,9 (0-3)	<0,05
% fibrose sub-íntima	7,5 ± 3,2 (0-10)	6,6 ± 3,8 (0-10)	NS
Densidade vasos	3,3 ± 2 (1-8)	3,1 ± 2,6 (0-9)	NS
% vasos com infiltrado	3,3 ± 3,3 (0-10)	0,4 ± 1,1 (0-9)	<0,01
Diâmetro nódulos linfóides	1,9 ± 3 (0-10)	0,1 ± 0,5 (0-2)	<0,05
% linfócitos na sinóvia	2,1 ± 2,1 (0-8)	0,3 ± 0,8 (0-3)	<0,01

Quadro 7
Comparação das Alterações Histológicas de Outras Patologias Inflamatórias (OPI) Diferentes da AR com a OA

Scores Histológicos	OPI (n=30)	OA (n=16)	P
	S. médio±dp(m-M)	S. médio±dp(m-M)	
Global	17,7 ± 10,3 (0-39)	11,1 ± 7,4 (1-31)	<0,05
Camada revestimento	1,5 ± 1,7 (0-6)	0,6 ± 0,9 (0-3)	<0,05
% fibrose sub-íntima	6,6 ± 3,7 (0-10)	6,6 ± 3,8 (0-10)	NS
Densidade vasos	3,2 ± 2,3 (0-9)	3,1 ± 2,6 (0-9)	NS
% vasos com infiltrado	2,5 ± 3 (0-10)	0,4 ± 1,1 (0-9)	<0,05
Diâmetro nódulos linfóides	1,7 ± 2,4 (0-6)	0,1 ± 0,5 (0-2)	<0,05
% linfócitos na sinóvia	2,3 ± 2,4 (0-8)	0,3 ± 0,8 (0-3)	<0,01

Quadro 8
Comparação das Alterações Histológicas da AR e de Outras Patologias Inflamatórias (OPI)

Scores Histológicos	AR (n=26) S. médio±dp(m-M)	OPI (n=30) S. médio±dp(m-M)	P
Global	19,8 ± 9,7 (4-41)	17,7 ± 10,3 (0-39)	NS
Camada revestimento	1,8 ± 1,7 (0-6)	1,5 ± 1,7 (0-6)	NS
% fibrose sub-íntima	7,5 ± 3,2 (0-10)	6,6 ± 3,7 (0-10)	NS
Densidade vasos	3,3 ± 2 (1-8)	3,2 ± 2,3 (0-9)	NS
% vasos com infiltrado	3,3 ± 3,3 (0-10)	2,5 ± 3 (0-10)	NS
Diâmetro nódulos linfóides	1,9 ± 3 (0-10)	1,7 ± 2,4 (0-6)	NS
% linfócitos na sinóvia	2,1 ± 2,1 (0-8)	2,3 ± 2,4 (0-8)	NS

A comparação dos resultados obtidos nos doentes com patologia inflamatória diferente da AR com o grupo de doentes com OA é apresentada no Quadro 7. As diferenças são significativamente superiores ($p < 0,05$) para o score global das patologias inflamatórias ($17,7 \pm 10,3$) em relação aos valores referentes à OA ($11,1 \pm 7,4$). Tal como verificado no caso da AR as diferenças não são significativas para os parâmetros fibrose da sub-íntima e densidade média de vasos.

O Quadro 8 ilustra as diferenças existentes entre os scores histológicos da AR e os das outras patologias inflamatórias. Todos os valores são ligeiramente superiores nos doentes com AR, embora não existam diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos.

Correlação da quantificação dos parâmetros histológicos com a expressão clínica da AR

A comparação do subgrupo de doentes com AR e erosões ósseas e o subgrupo de doentes com AR sem erosões ósseas é efectuada no Quadro 9. Os doentes com erosões ósseas apresentam uma média do score global ($23 \pm 10,5$) significativamente superior ($p < 0,05$) à média do score global dos doentes sem erosões ($14,6 \pm 10,0$). Embora na generalidade todos os parâmetros histológicos sejam mais elevados nos doentes com erosões as diferenças são significativas ($p < 0,05$) para o parâmetro percentagem de vasos com infiltrado inflamatório ($4,5 \pm 3,6$ contra $1,9 \pm 2,3$). Um destes casos de doença erosiva não apresentava

Quadro 9
Comparação das Alterações Histológicas Entre a AR Erosiva e não Erosiva

Scores Histológicos	Erosiva (n=15) S. médio±dp(m-M)	Não Erosiva (n=11) S. médio±dp(m-M)	P
Global	23 ± 10,5 (12-41)	14,6 ± 10,0 (0-27)	<0,05
Camada revestimento	1,6 ± 1,7 (0-6)	1,7 ± 1,7 (0-4)	NS
% fibrose sub-íntima	7,7 ± 3,1 (0-10)	5,6 ± 4,2 (0-10)	NS
Densidade vasos	3,5 ± 1,9 (1-6)	2,7 ± 2,3 (0-8)	NS
% vasos com infiltrado	4,5 ± 3,6 (0-10)	1,9 ± 2,3 (0-6)	<0,05
Diâmetro nódulos linfóides	2,8 ± 3,6 (0-10)	1 ± 2,1 (0-6)	NS
% linfócitos na sinóvia	2,5 ± 2,5 (0-8)	1,6 ± 1,6 (0-4)	NS

Quadro 10
Comparação das Alterações Histológicas Entre a AR Seropositiva e Seronegativa

Scores Histológicos	seropositiva (n=18) S. médio±dp(m-M)	seronegativa (n=8) S. médio±dp(m-M)	P
Global	17,9 ± 10,2 (1-37)	17 ± 13,6 (0-41)	NS
Camada revestimento	1,4 ± 1,5 (0-4)	2 ± 2,1 (0-6)	NS
% fibrose sub-íntima	7,1 ± 3,7 (0-10)	5,6 ± 4,3 (0-10)	NS
Densidade vasos	3,4 ± 2,2 (1-8)	2,1 ± 1,7 (0-5)	NS
% vasos com infiltrado	2,9 ± 3,2 (0-8)	2,9 ± 3,6 (0-10)	NS
Diâmetro nódulos linfóides	1,6 ± 2,5 (0-8)	2 ± 3,4 (0-10)	NS
% linfócitos na sinóvia	1,6 ± 1,8 (0-5)	2,4 ± 2,8 (0-8)	NS

Quadro 11
Comparação das Alterações Histológicas Entre a AR com Manifestações Sistémicas e sem Manifestações Sistémica

Scores Histológicos	com manif.(n=6) S. médio±dp(m-M)	sem manif. (n=20) S. médio±dp(m-M)	P
Global	19,5 ± 10,5 (0-39)	17,9 ± 11,1 (0-41)	NS
Camada revestimento	1,3 ± 1,5 (0-4)	1,7 ± 1,8(0-6)	NS
% fibrose sub-íntima	7,3± 3,9 (0-10)	6,7 ± 3,7 (0-10)	NS
Densidade vasos	2,7 ± 2 (0-6)	3,2 ± 2,2 (0-8)	NS
% vasos com infiltrado	3,8 ± 3,4 (0-8)	2,7 ± 3,3 (0-10)	NS
Diâmetro nódulos linfóides	2,5 ± 2,4 (0-6)	1,5 ± 3,1 (0-8)	NS
% linfócitos na sinóvia	1,8 ± 2 (0-4)	2 ± 2,2 (0-8)	NS

Quadro 12
Comparação das Alterações Histológicas Entre a AR com Menos de 1 ano de Inflamação Articular e com Mais de 1 Ano de Inflamação Articular

Scores Histológicos	< 1 ano (n=10) S. médio±dp(m-M)	> 1 ano (n=16) S. médio±dp(m-M)	P
Global	15,4 ± 10,7 (1-37)	19 ± 11,4 (0-41)	NS
Camada revestimento	1,3 ± 1,3 (0-4)	1,8 ± 1,9(0-6)	NS
% fibrose sub-íntima	5,9 ± 4,3 (0-10)	7,1 ± 3,6 (0-10)	NS
Densidade vasos	3 ± 2,1 (1-6)	3 ± 2,2 (0-8)	NS
% vasos com infiltrado	2,4 ± 3,1 (0-8)	3,2 ± 3,4 (0-10)	NS
Diâmetro nódulos linfóides	1,4 ± 2,7 (0-8)	1,9 ± 3,1 (0-10)	NS
% linfócitos na sinóvia	1,4 ± 1,7 (0-5)	2,1 ± 2,4 (0-8)	NS

ainda erosões ósseas à data da biópsia. É importante referir que neste doente os aspectos histológicos apresentavam já um perfil quantificado compatível com doença erosiva (score global- 37 e score da percentagem de vasos com infiltrado inflamatório-7). Verificou-se ainda a existência de células gigantes multinucleadas em 3 dos doentes com erosões ósseas e em nenhum dos doentes sem erosões.

Os Quadros 10 e 11 resumem respectivamente a análise dos scores histológicos das subpopulações com e sem factores reumatóides detectáveis no soro e das subpopulações com e sem manifestações sistémicas. Como é observável não existem diferenças significativas entre estes subgrupos.

Os doentes com mais de 1 ano de evolução do processo inflamatório articular apresentavam scores histológicos tendencialmente superiores aos quantificados nos doentes com menos de 1 ano de evolução da sinovite, embora estas diferenças não tenham alcançado significado estatístico. (Quadro 12)

Por fim, a figura 7 ilustra a correlação positiva encontrada entre a velocidade de sedimentação e o score global histológico.

Discussão

O presente trabalho sugere que a aplicação de métodos histológicos semiquantitativos pode ser

importante para melhorar a rentabilidade diagnóstica da biópsia sinovial quando observada com recurso apenas à microscopia óptica convencional. Com efeito, recorrendo a estes métodos, foi possível estabelecer um subgrupo de doentes com uma provável etiologia inflamatória crónica para as suas queixas reumatológicas. Este facto permitirá provavelmente que no futuro sejam estes espécimes os seleccionados para estudo subsequente por métodos imunohistoquímicos.

Os parâmetros histológicos que parecem ter interesse para esta discriminação são o número de camadas de sinoviócitos da orla epitelióide da ínti-

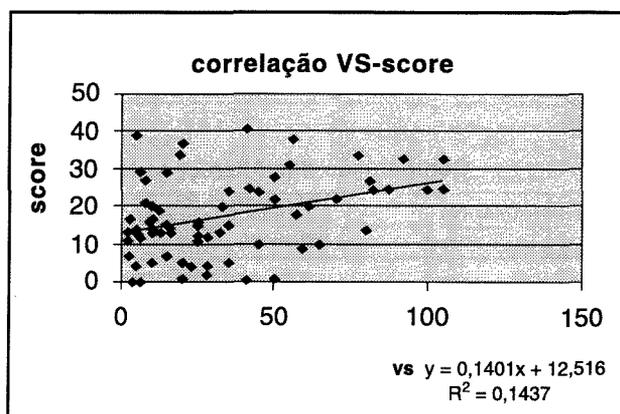


Fig. 7. - Correlação da velocidade de sedimentação com o score global histológico de todas as lâminas estudadas

ma, a percentagem de vasos com infiltrado inflamatório, a dimensão dos folículos linfóides e a ainda a percentagem de linfócitos presentes na sinóvia. Estes parâmetros histológicos, particularmente a percentagem de vasos com infiltrado inflamatório, estão significativamente associados à presença de erosões nos doentes com AR, podendo ser marcadores de mau prognóstico.

O estudo histológico convencional das biópsias sinoviais é um método que apresenta habitualmente uma rentabilidade diagnóstica limitada^{8,44,45}. De facto, e à semelhança do descrito na literatura, também verificámos uma reduzida correlação existente entre as hipóteses diagnósticas iniciais, o diagnóstico histológico efectuado pelo anatomopatologista e o diagnóstico final do doente. Com os métodos semiquantitativos utilizados por nós neste trabalho obtivemos resultados que perspectivam uma utilidade acrescida da biópsia sinovial.

Quanto à população de doentes com AR por nós estudada, esta apresenta uma frequência de factores reumatóides detectáveis no soro, de doença erosiva, de manifestações sistémicas, de SS secundário e uma distribuição por classes funcionais que está de acordo com as características conhecidas da expressão clínica da AR em Portugal.⁴⁵ As diferenças registadas na idade média e no tempo de evolução da doença entre os doentes com AR, os doentes com outras patologias inflamatórias e os doentes com OA não são consideradas na literatura variáveis que condicionem os aspectos histopatológicos³⁸. A comparação entre os doentes com AR e os doentes com OA permite concluir que os parâmetros histológicos usados são suficientemente sensíveis para detectar as diferenças entre 2 doenças com uma fisiopatologia fundamentalmente diferente. No entanto, a ausência de diferenças para os parâmetros fibrose da sub-íntima e densidade de vasos, (também verificada entre a comparação das outras patologias inflamatórias com a OA) sugere que estes aspectos histológicos tenham menor valor discriminativo do que inicialmente foi suposto.^{42,43} Os parâmetros número de camadas da orla epitelióide, percentagem de vasos com infiltrado linfocitário, dimensão média dos agregados de linfócitos e a percentagem de linfócitos na sinóvia parecem ser índices claramente associados a actividade inflamatória, uma vez que a sua quantificação documen-

ta diferenças estatisticamente significativas entre as doenças inflamatórias e a OA. Embora estes parâmetros histológicos sejam tendencialmente mais elevados na AR em relação às outras doenças inflamatórias, estas diferenças não atingiram significado estatístico e dificilmente poderão contribuir para a distinção entre a AR e as outras patologias inflamatórias articulares, tal como já tinha sido previamente sugerido numa comparação entre a AR, a AP e a artrite reactiva.⁴⁶

A correlação entre as variáveis histológicas estudadas e os aspectos clínicos da AR documentou uma importante relação, estatisticamente significativa, entre a média do score total dos parâmetros histológicos e a presença de doença erosiva. Esta associação entre os aspectos histológicos e as erosões ósseas é particularmente evidente para a variável percentagem de vasos com infiltrado linfocitário perivascular. Particularmente interessante foi o facto de um dos doentes com AR ter desenvolvido erosões só 1 ano após a realização da biópsia, apresentando, no entanto, à data da biópsia um score global e um score de infiltrado linfocitário perivascular elevado, idêntico ao encontrado nos restantes doentes com doença erosiva já estabelecida. Outro argumento a favor da correlação da histopatologia com a existência de erosões foi a detecção de células gigantes multinucleadas apenas em doentes com doença erosiva. Em trabalhos anteriores as erosões ósseas tinham sido associadas à detecção por imunohistoquímica de um número significativamente aumentado de macrófagos e de sinoviócitos da orla epitelióide.^{33,47} Por outro lado, foi estabelecida uma possível relação entre a intensidade do infiltrado linfocitário e índices de actividade da doença no momento da biópsia^{48,49} e também sugerido que a migração linfocitária³⁷ e particularmente o infiltrado linfocitário perivascular constituem fenómenos precoces na AR, podendo mesmo estar presentes em articulações ainda não sintomáticas.⁵⁰ A análise dos nossos resultados, tendo em conta estes trabalhos prévios, permitem-nos especular sobre a hipótese de não só existir uma associação entre a gravidade das alterações histológicas e a doença erosiva, mas também um possível valor do infiltrado linfocitário perivascular como factor preditivo precoce do desenvolvimento futuro de erosões ósseas.

A comparação da quantificação dos parâmetros

histológicos dos doentes com AR e factores reumatóides detectáveis no soro com aqueles que não apresentavam este resultado laboratorial não revelou diferenças significativas. Estes dados estão de acordo com o recente trabalho de Fujinami M et al⁵¹ e reforçam a hipótese dos factores reumatóides detectáveis no soro não influenciarem significativamente as alterações histológicas, sugerindo que a importância prognóstica desta alteração analítica poderá ser inferior ao que inicialmente foi considerado. De facto em trabalho anterior encontrámos uma fraca associação dos factores reumatóides com a repercussão funcional nos doentes com AR⁵ e outros estudos referem ausência de diferenças significativas entre os doentes com e sem factores reumatóides detectáveis no que diz respeito à expressão de manifestações graves da doença⁵², alterações radiológicas⁵³ e necessidade de cirurgia ortopédica⁵⁴.

A ausência de diferenças histológicas significativas entre as sinovites com mais de 1 ano e com menos de 1 ano de evolução sugere a hipótese do início da expressão clínica da AR ser precedida por uma fase inflamatória sub-clínica de duração desconhecida e com alterações histológicas sinoviais detectáveis. Esta hipótese é apoiada também pelos nossos resultados prévios em modelo animal em que se documentou um processo de inflamação e de alteração da inervação sinovial antecedendo a inflamação articular⁵⁵, e ainda pelos estudos de Tak PP et al, que documentaram ausência de diferenças histológicas entre 31 doentes com AR com menos de 1 ano de evolução e 35 doentes com AR com mais de 5 anos de evolução⁵⁶. Também os trabalhos de Kraan MC et al demonstraram ausência de diferenças histológicas significativas, em doentes com AR, entre joelhos com sinais clínicos de inflamação e joelhos sem evidência de artrite⁵⁷.

O conjunto de resultados exposto neste trabalho sugere que um método de observação em microscopia óptica convencional das biópsias sinoviais, simples e semiquantitativo avaliando o número de camadas de sinoviócitos, a percentagem de vasos com infiltrado inflamatório perivascular, o diâmetro dos agregados linfóides e a percentagem de linfócitos presentes na sinóvia possa ser um método sensível para determinar as biópsias que corresponderão a doenças inflamatórias, e que deverão ser estudadas

subsequentemente por imunohistoquímica.

Este trabalho é o primeiro a documentar uma relação entre achados histológicos, sem utilização de marcação imunohistoquímica, e a presença de doença erosiva. Este facto permite sugerir que na AR a intensidade das alterações histológicas, particularmente uma percentagem elevada de vasos com infiltrado inflamatório perivascular possa ter um valor prognóstico. Assim sendo, a ausência de diferenças histológicas significativas entre a AR precoce e as formas mais tardias da doença, que verificámos neste trabalho, e a documentação prévia efectuada por nós⁵⁵ e por outros^{56,57} de que as alterações histológicas precedem as manifestações clínicas na AR, permitem-nos também colocar a hipótese de que no futuro a realização da biópsia sinovial em doentes com AR em fase inicial possa desempenhar um importante papel na determinação de uma subpopulação de doentes de pior prognóstico, permitindo seleccionar para estes doentes atitudes terapêuticas mais agressivas.

Bibliografia

- 1 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
- 2 Halberg P. Rheumatoid Arthritis: History. In: Klippel JH and Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd edition. London: Mosby; 1998;5, 1.1-1.4.
- 3 MacGregor AJ, Siman AJ. Rheumatoid Arthritis: Classification and epidemiology. In: Klippel JH and Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd edition. London: Mosby; 1998;5, 2.1-2.6.
- 4 Fonseca JE, Canhão H, Dias FC, Leandro MJ, Resende C, Teixeira da Costa JC, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Analysis of a Rheumatology Clinic population. *Rheumatology in Europe.* 1998;27, suppl 2: 98.
- 5 Fonseca JE, Canhão H, Costa Dias F, Leandro MJ, Resende C, Teixeira da Costa JC, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Análise da gravidade da Artrite Reumatóide em doentes Portugueses: Manifestações extra-articulares e classes funcionais. *Rev Port Reumatol.* 1998;9:2356-2361.
- 6 Fonseca JE, Canhão H, Dias FC, Leandro MJ, Resende C, Teixeira da Costa JC, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Analysis of Rheumatoid Arthritis severity in portuguese patients: Global Functional Status and Extra-articular manifestations. *Rheumatology in Europe.* 1998;27, suppl 2:98.
- 7 Queiroz MV, Sancho MRH, Caetano M: HLA-DR4 antigen and IgM rheumatoid factors. *J Rheumatol.* 1982;9:370-3.
- 8 Schumacher HR. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*, 5th edition. Philadelphia. Saunders; 1997;41:609-625.
- 9 Riel LCM, Wijnands MJH, Putte LBA. Rheumatoid Arthritis: Evaluation and management of active inflammatory disease. In: Klippel JH and Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd edition. London: Mosby; 1998;5, 14.1-14.12.
- 10 Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol.* 1962; 14: 207-16.
- 11 Edwards JCW. Rheumatoid Arthritis: The Synovium. In: Klippel JH and Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd edition. London: Mosby; 1998;5, 6.1-6.8.

- 12 Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, Edwards JCW. Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synovioocyte). *Arthritis Rheum.* 1992;35:1179-84.
- 13 Stevens CR, Mapp PI, Revell PA. A monoclonal antibody (Mab 67) marks type B synovioocytes. *Rheumatol Int.* 1990;10:103-6.
- 14 Medof ME, Walter EI, Rutgers JL, Knowles DM, Nussenzweig V. Identification of the complement decay accelerating factor on epithelium and glandular cells and in body fluids. *J Exp Med.* 1987;165:848-64.
- 15 Morales-Ducet J, Wayner E, Elices MJ, et al. Alpha 4/beta 1 integrin (VLA-4) ligands in arthritis: Vascular cell adhesion molecule-1 in synovium and on fibroblast-like synovioocytes. *J Immunol.* 1992;149:1424.
- 16 Edwards JCW. Synovial intimal fibroblasts. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:395-7.
- 17 Henderson KJ, Edwards JCW, Worrall JG. Expression of CD44 in normal and rheumatoid synovium and cultured synovial fibroblast. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:729.
- 18 Hogg N, Palmer DG, Revell PA. Mononuclear phagocytes of normal and rheumatoid synovial membrane identified by monoclonal antibodies. *Immunology.* 1985;56:673-81.
- 19 Athanasou NA, Quinn J, Heryet A, Puddle B, Woods CG, McGee JO'D. The Immunohistology of synovial lining cells in normal and inflamed synovium. *J Pathol.* 1988;155:133-42.
- 20 Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow-derived cells. *Ann Rheum Dis* 1991;50:311-5.
- 21 Pereira da Silva JA, Carmo-Fonseca M. Peptide containing nerves in human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:1592.
- 22 Fonseca JE, Abreu F, M Carmo-Fonseca, Pereira da Silva JA. Innervation of knee and ankle joints in normal and arthritic rats. *European J Neurosci.* 1993; supplement 6:101
- 23 Map PI, Kidd BL, Gibson SJ et al. Substance P, calcitonin gene-related peptide and c-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibers are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis. *Neurosci.* 1990;37:143
- 24 Pereira da Silva JA, Fonseca JE, Moita L, Graça L., Carmo-Fonseca M. Post-arthritis regeneration of nerves after its decrease during inflammation. *Arthritis and Rheuma.* 1995; suppl 9;38:839.
- 25 Pereira da Silva JA, Fonseca JE, Moita L, Graça L., Carmo-Fonseca M. Reinnervation of post-arthritis joints in the rat. *Clinical and Exp Rheumatol.* 1996;14:43-51.
- 26 Schumacher HR, Bautista BB, Krauser RE et al. Histologic appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheum.* 1994; 23:3-10.
- 27 Gardner DL. Rheumatoid Arthritis: cell and tissue pathology. In Gardner DL, ed. *Pathological basis of the connective tissue diseases.* Philadelphia, Lea and Febiger. 1992;446-526.
- 28 Girard JP, Springer TA. High endothelial venules: specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunology Today.* 1995; 16: 449-457.
- 29 Cush JJ, Lipsky PE. Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheuma.* 1988;31:1230-1238.
- 30 Matthews N, Emory P, Pilling D et al. Subpopulations of primed T Helper cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheuma.* 1993;36:603-607.
- 31 Firestein GS. Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid synovitis and pannus. In: Klippel JH and Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd edition. London: Mosby; 1998: 5, 13.1-13.24.
- 32 Bromley M, Fisher WD, Woodley DE. Mast cells at sites of cartilage erosions in the rheumatoid joint. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:76-79.
- 33 Yanni G, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:39-44.
- 34 Yanni G, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Analysis of cell population in rheumatoid arthritis synovial tissues. *Seminars in Arthritis and Rheum.* 1992;21:393-399.
- 35 Muirden KD. Giant cells, cartilage and bone fragments within rheumatoid synovial membrane: clinico-pathological correlations. *Australasian Annals of Medicine.* 1970;19:105-110.
- 36 Stevens CR, Blake DR, Merry P. A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheuma.* 1991;50:1508-1513.
- 37 Fitzgerald O, Soden M, Yanni G et al. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:792-796.
- 38 Saaibi DL, Schumacher HR. Percutaneous needle biopsy and synovial histology. *Baillière's Clinical Rheumatology.* 1996;10:535-554.
- 39 Youssef PP, Kraan Maarten, Breedveld F et al: Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis and Rheum.* 1998;41:663-669.
- 40 Hochberg MC, Rowland WC, Dwosh I, et al: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 1992;35:498-502.
- 41 Bresnihan B, Cunnane G, Youssef P et al. Microscopic measurement of synovial membrane inflammation in rheumatoid arthritis: proposals for the evaluation of tissue samples by quantitative analysis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:636-42.
- 42 Rooney M, Coendell D, Quinlan W et al. Analysis of the histologic variations of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 1988;31:956-963.
- 43 Shumacher HR: Synovial biopsy and pathology, *Textbook of Rheumatology.* Edited by Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia, WB Saunders, 1985.
- 44 Gallagher PJ, Blake DR, Lever JV. Audit of closed synovial biopsy in the diagnosis of inflammatory joint disease. *Scand J Rheumatology* 1985;14:307-314.
- 45 Gibson T, Fagg N, Highton J et al. The diagnostic value of synovial biopsy in patients with arthritis of unknown cause. *Br J Rheumatol.* 1985;24:232-41.
- 46 Ceponis A, Kontinen YT, Imai S et al. Synovial lining, endothelial and inflammatory mononuclear cell proliferation in synovial membranes in psoriatic and reactive arthritis: a comparative quantitative morphometric study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:170-8.
- 47 Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. 1996;39:115-24.
- 48 Rooney M, Whelan A, Feighery C et al. The immunohistologic features of synovitis, disease activity and in vitro Ig M rheumatoid factor synthesis by blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16:459-467.
- 49 Soden M, Rooney M, Whelan A et al. Immunohistologic analysis of the synovial membrane: search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:673-6.
- 50 Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A et al. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1989;28:287-92.
- 51 Fujinami M, Sato K, Kashiwazaki S et al. Comparable histological appearance of synovitis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:11-7.
- 52 Eberhardt KB, Truedsson L, Petterson H et al. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA and IgM rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:906-9.
- 53 Edelman J, Russell AS. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1983;3:47-8.
- 54 Reilly PA, Elswood J, Calin A. Therapeutic interventions in rheumatoid arthritis: a case-controlled comparison of seronegative and seropositive disease. *Br J Rheumatol.* 1988;27:102-5.
- 55 Pereira da Silva JA, Fonseca JE, Moita L et al. A inervação peptídica articular diminui na fase pré-clínica: estudo imunohistoquímico na artrite induzida no rato. *Acta Reumatológica Portuguesa.* 1997;21:84.
- 56 Tak PP, Smeets TJ, Daha MR et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997;40:217-25.
- 57 Kraan MC, Versendaal H, Jonker M et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1481-8.

Doença Reumática e Deficiência da Alfa1-Antitripsina

Paulo Clemente Coelho¹, J. A. Melo Gomes²

RESUMO

A Alfa1-antitripsina é uma proteína com acções inibidoras importantes no sistema imunitário e no processo inflamatório. Os seus níveis séricos são geneticamente determinados. Alguns alelos raros da Alfa1-antitripsina condicionam um estado de deficiência nos níveis circulantes desta proteína. Esta deficiência, quando grave, conduz a estados de insuficiência hepática e/ou pulmonar precoce, mas também a uma hiper-reatividade do sistema imunitário. Várias doenças auto-imunes estão descritas em associação com a deficiência da Alfa1-antitripsina, incluindo algumas doenças reumáticas. Os autores descrevem três casos familiares de doença indiferenciada do tecido conjuntivo em que se diagnosticou uma deficiência de Alfa1-antitripsina e fazem uma revisão sobre a implicação deste defeito para o aparecimento e curso de certas doenças reumáticas.

PALAVRAS CHAVE: Conectivite, Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo, Alfa1-antitripsina, hereditariedade

INTRODUÇÃO

A Alfa1-antitripsina (AAT), também designada por inibidor da protease alfa1, é a mais importante inibidora sérica das proteases¹.

Determinada geneticamente, a sua deficiência, quando acentuada, origina quadros de insuficiência hepática crónica e/ou de enfisema pulmonar. Recentemente, tem sido chamada a atenção para a possibilidade da deficiência da AAT poder gerar diversas patologias auto-imunes, nomeadamente, certas doenças reumáticas².

Os autores descrevem três casos familiares de deficiência da AAT, seguidos em Consulta de Reumatologia devido a quadros clínicos compatíveis com Doença Difusa Indiferenciada do Tecido Conjuntivo.

CASOS CLÍNICOS

1º Caso clínico: MFR, sexo feminino, 50 anos, doméstica, raça branca. Motivo da Consulta: Anticorpos antinucleares (ANA) positivos (referida pelo médico de família). Desde os 33 anos refere poliartralgias de ritmo por vezes inflamatório, envolvendo essencialmente as pequenas articulações das mãos e pés (MCF, IFP), sem aparentes sinais inflamatórios. Referia também desde há vários anos o aparecimento na face de lesões eritematosas com carácter intermitente e recidivante. A doente negava

¹ Assistente Hospitalar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia.

² Assistente Graduado de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia. Reumatologista Consultor do Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro. Reumatologista Consultor do Serviço de Pediatria do Hospital de São Francisco Xavier.

Instituto Português de Reumatologia - Lisboa, Portugal



Fig. 1 - Aspecto de algumas das lesões faciais recidivantes, possivelmente no contexto de paniculite.

queixas de dispneia crónica, aftose frequente, episódios de olho vermelho, alterações sugestivas de fotossensibilidade, convulsões ou alterações do tipo psiquiátrico.

Ao exame objectivo evidenciavam-se pequenas lesões maculonodulares eritematosas da face (Figura 1). A pressão das pequenas articulações das mãos (MCF e IFP) era ligeiramente dolorosa, mas sem sinais inflamatórios (calor, rubor ou tumefacção). Os radiogramas de tórax e articulares não revelaram alterações significativas. Na avaliação laboratorial salientava-se: diminuição das proteínas Alfa1 na electroforese das proteínas (0.08 g/dl) (Figura 2); ANA 1/500, mosqueado (especificidades dos ANA negativas); hemograma, provas de função hepática, velocidade de sedimentação, factores reumatóides, C3, C4, CH100 e proteína C reactiva, sem alterações. A doente foi medicada com anti-inflamatório não esteróide referindo melhoria das queixas articulares. A existência duma diminuição na banda Alfa1 da electroforese de proteínas levou ao pedido de doseamento sérico da Alfa1 antitripsina, verificando-se que existia uma deficiência desta proteína (52 mg/dl - normal 200 a 366). Foi pedida tipagem HLA que revelou os seguintes antígenos de histocompatibilidade: DR1, DR4, DQ3, DQ5, A3, A33, B65.

O conhecimento, pela história familiar, da existência de duas filhas da doente seguidas na Consulta de Reumatologia, levou a uma avaliação mais exaustiva dos respectivos processos e história clínica, os quais são descritos seguidamente.

2º Caso clínico: SPL, sexo feminino, 24 anos, operária, raça branca. Motivo da Consulta: poliar-

tralgias. Doente com história de Lúpus Discóide diagnosticado aos 17 anos de idade e tratado em Consulta de Dermatologia com medicação tópica, com desaparecimento total daquela manifestação. Desde essa altura refere poliartralgias de ritmo inflamatório envolvendo essencialmente as pequenas articulações das mãos (MCFs e IFPs), por vezes com tumefacção, mas sem aumento de temperatura local. A doente negava aftose frequente, episódios de olho vermelho, alterações sugestivas de fotossensibilidade, convulsões ou alterações do tipo psiquiátrico e queixas de dispneia crónica.

Os radiogramas de tórax e das mãos não revelaram alterações.

Na avaliação laboratorial salientava-se: diminuição ligeira das proteínas Alfa1 na electroforese das proteínas (0.11 g/dl) e hipergamaglobulinemia (2.21 g/dl); ANA 1/80, homogéneo (especificidades dos ANA negativas). Os exames descritos a seguir não revelaram alterações: hemograma, provas de função hepática, velocidade de sedimentação, factores reumatóides, C3, C4, CH100 e proteína C reactiva. A determinação do nível sérico da Alfa1-antitripsina foi de 124 mg/dl (normal 200 a 366). A tipagem HLA revelou: DR4, DR3, DR13, DQ6, A3, A19, B60 e B65. A doente tem passado sem queixas significativas, medicada com AINE que toma conforme as queixas.

3º Caso clínico: IMR, sexo feminino, 26 anos, operadora de caixa, raça branca. Motivo da Consulta: poliartralgias e astenia.

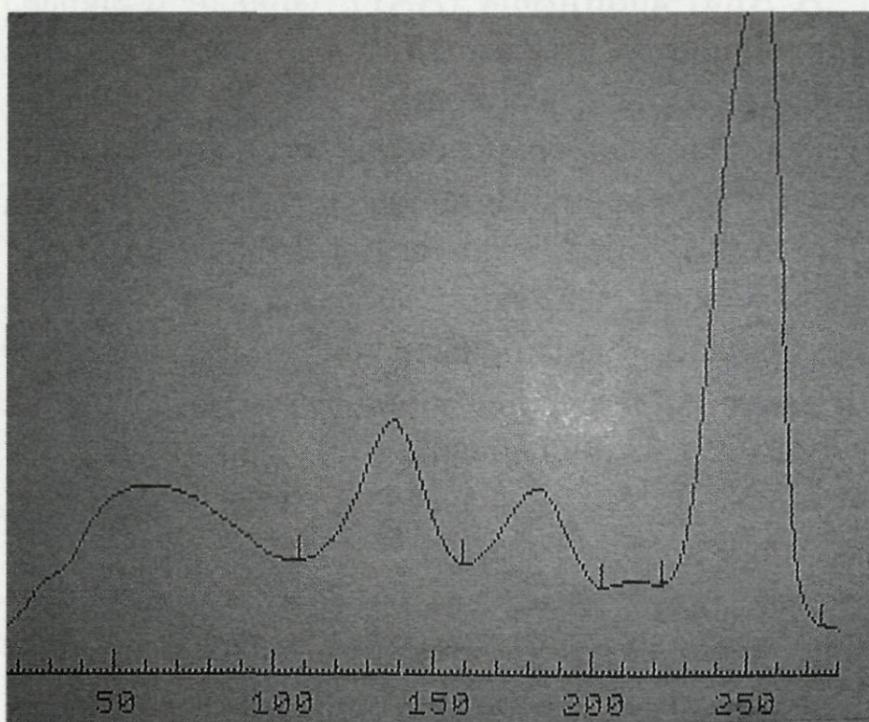


Fig. 2 - Electroforese das proteínas, verificando-se uma diminuição da banda alfa1.

Doente com história de astenia intensa desde os 25 anos, poliartralgias das pequenas articulações das mãos e pés.* Referia também o aparecimento de exantema facial discreto, fotossensível.

A doente negava aftose frequente, episódios de olho vermelho, convulsões ou alterações do tipo psiquiátrico e queixas de dispneia crónica.

Na avaliação laboratorial salientava-se: diminuição ligeira das proteínas Alfa1 na electroforese das proteínas (0.09 g/dl); ANA 1/200, padrão mosqueado (especificidades dos ANA negativas). Os exames laboratoriais seguintes não revelaram alterações: hemograma, provas de função hepática, velocidade de sedimentação, factores reumatóides, C3, C4, CH 100 e proteína C reactiva. O valor sérico da Alfa1-antitripsina (AAT) determinado foi de 113 mg/dl (normal 200 a 366).

DISCUSSÃO

A AAT é uma proteína de produção essencialmente hepática, cujos níveis séricos são determinados geneticamente¹. O principal papel fisiológico da AAT é a neutralização das elastases neutrófilas, no entanto, admite-se a sua participação a outros níveis nos processos imunológico e inflamatório².

O gene da AAT, cujo locus é designado por Pi, localiza-se no segmento cromossómico 14q32.1, residindo em conjunto (num *cluster*), com os genes da globulina de ligação ao cortisol, da alfa-antiquimiotripsina e de outros inibidores das proteases. Este *cluster* é vizinho do locus 14q32.33, o qual determina a produção de imunoglobulinas¹. Em 80% a 98% dos casos a produção de AAT é determinada pelo fenotipo Pi MM, sendo conhecidas cerca de 100 variações genéticas destes alelos, das quais a mais frequente é o tipo M1^{1,3,4}.

A deficiência de AAT é determinada pelos fenotipos não M, dos quais o tipo Pi Z representa 95% dos indivíduos¹. Os restantes apresentam uma das raras vinte variantes não Z¹.

A frequência estimada dos alelos Z na população é variável, sendo de 0.0122 na população branca dos Estados Unidos da América, o que corresponde a uma frequência de homocigóticos (Pi ZZ), de 1 para 6700^{1,5}. Nos países escandinavios esta frequência é superior (0.026 na Suécia e 0.023 na Dinamarca)^{1,6}. Na Europa do Sul esta frequência é menos impor-

tante, como se demonstra pelos valores encontrados em Portugal (0.009) e Grécia (0.002)¹. Nos países Ibéricos, a menor prevalência das formas Z é compensada por um maior número de casos da forma S⁷.

A inibição da elastase dos neutrófilos é a acção fisiológica principal da AAT¹. No entanto, outras acções no sistema imunitário e no processo inflamatório têm sido descritas² (Quadro I). Na realidade, contrariamente ao modelo animal de estudo desta deficiência (rato), a expressão macrofágica da AAT é importante no ser humano e a produção de AAT é considerada uma resposta fisiológica à estimulação provocada pelo aumento dos níveis de IL6 durante os processos do tipo inflamatório agudo^{1,2}.

Verificou-se também que nos doentes com deficiência de AAT existe uma aceleração das respostas de hipersensibilidade retardada e um aumento dos níveis séricos dos factores B, C3 e C5⁴.

Outros autores, descrevem alterações da modelação dos efeitos autolíticos de várias enzimas leucocitárias e uma possível interferência nos processos de coagulação e fibrinólise².

Quadro I

Efeitos da Deficiência de Alfa 1-AT no Sistema Imunitário Inflamatório

- Desinibição da elastase neutrófila
- Alteração da acção doutras enzimas leucocitárias
- Aceleração da hipersensibilidade tardia
- Elevação dos níveis de factor B
- Elevação dos níveis de C3 e C5
- Alteração da coagulação e fibrinólise

Todas estas alterações do sistema imunitário nos doentes com deficiência de AAT contribuem para uma hiper-reatividade imunológica e para a possibilidade de aparecimento de fenómenos auto-imunes⁴.

Nos casos graves de deficiência da AAT (Pi ZZ) a doença tem como expressões clássicas, a hepatite neonatal ou a cirrose hepática juvenil e o aparecimento precoce de enfisema pulmonar¹. A deficiência em AAT é o único defeito genético provado como predisponente de Doença Pulmonar Crónica Obstrutiva². As formas heterocigóticas (Pi SZ; Pi MZ), raramente, são causa de doença hepática ou pulmonar importante⁷. No entanto, mesmo nestas

deficiências mais ligeiras, podem encontrar-se estigmas relacionadas com a alteração da AAT, nomeadamente a presença de corpos de inclusão PAS positivos nos hepatócitos¹.

Além dos clássicos envoltimentos hepático e pulmonar, característicos das formas graves de deficiência da AAT, esta tem sido também incriminada como factor patogénico para outras situações, por vezes com carácter autoimune, nomeadamente, alterações vasculares (aneurismas arteriais, dissecções arteriais espontâneas e displasia arterial fibromuscular), carcinoma hepático, asma e alveolite fibrosante, alterações cutâneas (paniculite e lesões cutâneas necrosantes), tiroidite, uveíte anterior e alterações reumatológicas^{1,2,4,8,9,10,11}.

As doenças reumáticas descritas em associação com a deficiência de AAT são o lúpus eritematoso sistémico (LES), a artrite reumatóide, a sarcoidose, a doença de Behcet, a artrite crónica juvenil e a espondilite anquilosante^{2,4,9}. Está também descrita a associação desta deficiência com reumatismo de Jaccoud e sacroilíte¹² (Quadro II).

Quadro II
Doenças Reumáticas Associadas
com a Deficiência de Alfa1-Antitripsina

-
- Conectivite indiferenciada
 - LES
 - Artrite Reumatóide
 - Doença de Behcet
 - Artrite Crónica Juvenil
 - Espondilite Anquilosante
 - Sarcoidose
 - Doença de Jaccoud
 - Complicações das Doenças Reumáticas?
 - Envolvimento pulmonar
 - Uveíte
-

Apesar de não haver uma evidência forte da existência de qualquer fenotipo da AAT característico da associação da deficiência com as doenças reumáticas, alguns autores descrevem um predomínio dos alelos M3 nos doentes com Artrite Reumatóide em comparação com uma maior frequência do tipo M2 em doentes com artropatias degenerativas⁹.

A deficiência da AAT relacionada com alguns fenotipos anormais poderá correlacionar-se com uma maior prevalência das complicações pulmonares nos doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas⁹. No entanto, esta predisposição é controversa, não tendo sido encontrada num estudo realizado em doentes com artrite reumatóide e deficiência de AAT¹³.

Nas três doentes por nós descritas verificava-se um quadro reumatológico e laboratorial que podemos designar de doença difusa indiferenciada do tecido conjuntivo.

A associação entre Doença Difusa do Tecido Conjuntivo e deficiência de AAT, não é fortuita. A prevalência descrita desta deficiência no LES é de 0,8%, enquanto a prevalência na população geral é de 0,015% a 0,051%^{14,15}. No entanto, devemos salientar que, dada a produção de AAT ser estimulada pelas citocinas inflamatórias, nomeadamente a IL6, nos doentes com reumatismos inflamatórios crónicos e com fenotipo normal da AAT, esta proteína pode apresentar níveis séricos superiores ao normal⁹.

Duas das nossas doentes tinham história de envolvimento cutâneo significativo, lúpus discóide em remissão num dos casos e lesões nodulares recidivantes compatíveis com provável paniculite, na doente com deficiência mais grave da AAT, situação descrita em doentes com este tipo de deficiência¹¹.

A existência duma deficiência de AAT é facilmente suspeitada pela observação da electroforese de proteínas. Na verdade, como a AAT representa cerca de 90% da banda Alfa 1, uma diminuição ou uma ausência desta, deve levar à determinação dos níveis séricos de AAT.

Nos casos por nós apresentados, verifica-se que num deles (a mãe) existia uma deficiência significativa da AAT (25% do valor mínimo normal), enquanto que nos dois restantes (filhas) essa deficiência era de menor significado (valores superiores a 50% do valor mínimo normal e acima de 80 mg/dl, valor considerado como critério de gravidade da deficiência). Trata-se possivelmente dum tipo homozigótico, no primeiro caso e de dois tipos dizigóticos nos restantes. No entanto, não foi possível confirmar esta possibilidade pela determinação do fenotipo da AAT.

Não existe tratamento específico indicado para a deficiência de AAT no quadro das doenças reumáticas associadas. No entanto, em relação ao tratamento da deficiência grave de AAT, com níveis séricos inferiores a 80 mg/dl, pode estar indicada a infusão de concentrado plasmático de AAT, o qual já provou a sua eficácia no tratamento da doença pulmonar relacionada com esta situação¹. De notar que este tipo de tratamento tem como efeitos adversos mais frequentes queixas algicas, nomeadamente, cefaleias, mialgias, artralgias e lombalgias, as quais geralmente cedem com a administração de analgésicos simples¹.

O danazol (um androgénio sintético) poderá ter um efeito positivo nos níveis séricos de AAT, estando descrita uma elevação nesses níveis na ordem de 37%¹.

Actualmente, está em investigação, a possibilidade de administração da AAT em aerossol, de forma a poder aumentar a sua concentração pulmonar e a síntese de inibidores específicos da elastase dos neutrófilos humanos¹.

Dado tratar-se dum defeito cromossómico, a deficiência de AAT é um alvo atractivo para uma eventual terapêutica genética, com a transferência de DNA normal para as células portadoras de fenótipos anormais da AAT¹.

CONCLUSÃO

A deficiência da AAT provoca uma hiper-reatividade do sistema imunológico que predispõe ao aparecimento de doenças auto-imunes. A sua existência pode ser suspeitada quando existe uma diminuição do total de proteínas que migram no sector Alfa1 na electroforese das proteínas, sendo o

diagnóstico confirmado pela determinação do valor sérico desta proteína. O carácter hereditário desta alteração, favorece a suspeição da existência de alterações auto-imunes nos familiares directos dos doentes em que este problema está identificado, podendo permitir um diagnóstico mais precoce destas situações.

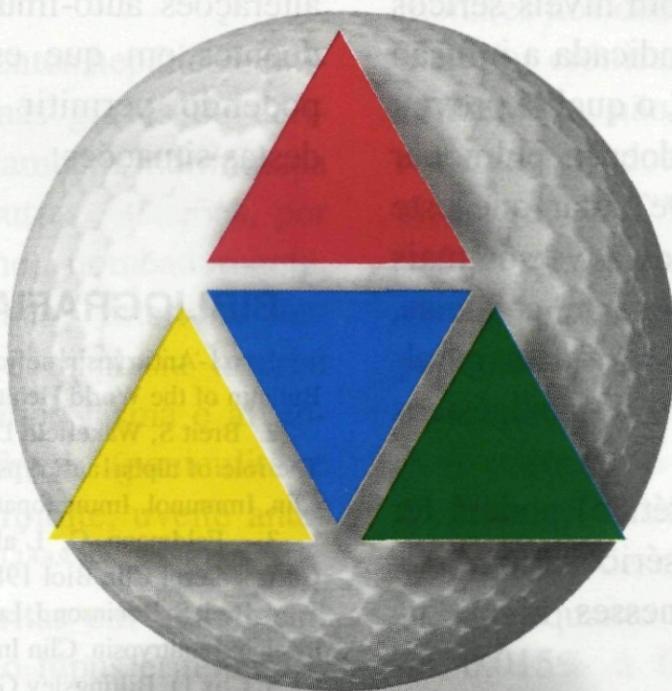
BIBLIOGRAFIA

1. α 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization, 1997;75:397-415.
2. Breit S, Wakefield D, Robinson J, Luckurst E, Clark P, Penny R. The role of alpha1antitrypsin in the pathogenesis of immune disorders. Clin. Immunol. Immunopathol. 1985;35:363-380.
3. Feldmann G. L'alpha-1-antitrypsine: nouvelles perspectives. Gastroentérol Clin Biol 1984;8:667-675.
4. Breit S, Robinson J, Luckurst E, Clark P, Penny R. Immunoregulation by alpha1antitrypsin. Clin Immunol Immunopathol 1982;7:127-131.
5. Cox D, Billingsley G. Rare deficiency types of alpha1antitrypsin: electrophoretic variation and DNA haplotypes. Am J Hum Genetics 1989;44:844-854.
6. Sveger T. Liver disease in alpha1antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants. N Engl J Med 1976;294:1316-1321.
7. Hutchison D. Alpha1antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. Respir Med 1998;92:367-377.
8. Schievink W, Katzmann J, Piegras D. Alpha1antitrypsin deficiency in spontaneous intracranial arterial dissections. Cerebrovasc Dis 1988;8:42-44.
9. Eulry F, Kremer P, Faudon R, Crozes P, Lechevalier D, Claude-Pierre P. Le déficit en alpha1antitrypsine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et les arthropathies mécaniques. Rev Rhum Mal Ostéoartic 1992;59:125-129.
10. Fessler H, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:715-722.
11. Edmonds B, Hodge J, Rietschel R. Alpha1antitrypsin deficiency-associated panniculitis. Ped Dermatol 1991;8:296-299.
12. Eulry F, Demazière A, Crozes P, Lechevalier D, Magnin J. Maladie Lupique, avec sacro-iliite unilatérale, rhumatisme de Jaccoud et déficit en alpha1antitrypsine. Rev Rhum Mal Ostéoartic 1994;61:288-289.
13. Bate A, Sidebottom D, Cooper R, Loftus M, Chattopadhyay C, Grennam D. DNA variants of alpha1antitrypsin in rheumatoid arthritis with and without pulmonary complications. Dis Markers 1990;8:317-321.
14. Meyer O, Kahn M. Lúpus erythémateux disséminé. Les Maladies Systémiques, 3ª ed, pp. 239-424. Paris, Flammarion, 1991.
15. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. Acta Med Scand 1978;204:345-351.

Airtal 30

ACECLOFENAC

COMPRIMIDOS



É diferente porque...

- 1. Inibe selectivamente as prostaglandinas**
- 2. Protege a cartilagem articular e estimula os mecanismos de condro-regeneração**
- 3. Melhora os parâmetros clínicos de forma rápida e progressiva**
- 4. É melhor em tolerância**
- 5. Indicado em processos inflamatórios e dolorosos agudos e crónicos**

*1 comp.
cada 12 horas*

COMPOSIÇÃO por comprimido: Aceclofenac (D.C.I.) 100 mg. Excipiente, c.s. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** O AIRTAL contém um novo composto AINE de síntese, caracterizado por uma elevada actividade anti-inflamatória, um importante efeito analgésico e anti-pirético. A sua administração preventiva em certos modelos de estudo, foi capaz de diminuir o edema e a infiltração celular que caracterizam a fase precoce da inflamação. Em certos modelos, em que se administrou o AIRTAL subsequente à inflamação, verificou-se, igualmente, uma acentuada capacidade inibitória sobre a resposta inflamatória, salientando-se uma acção anti-artrítica relevante e acompanhada por uma evolução positiva da sintomatologia extra-articular. Finalmente, e independentemente de processos agudos, a administração prolongada de AIRTAL demonstrou uma excelente capacidade anti-inflamatória sem que fossem afectados os parâmetros indicativos de mobilização dos corticosteróides endógenos. Em relação ao efeito analgésico, o AIRTAL está no grupo dos AINE's em que aquele efeito é habitualmente descrito como potente. Este efeito dose-dependente traduz-se por um aumento do limiar da tolerância à dor, é compatível com um analgésico de tipo periférico e eficaz contra estímulos algóicos de diversa natureza (químicos, mecânicos). O mecanismo de acção de AIRTAL está relacionado com a síntese de prostaglandinas e a tolerância gastrointestinal é superior à dos fármacos de referência, assinalando-se a sua menor gastrolesividade. No conjunto, acções e tolerância, pode afirmar-se que o Aceclofenac tem um índice terapêutico superior a outros agentes deste grupo. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações terapêuticas:** Formas inflamatórias degenerativas de reumatismo articular (espondilite anquilosante, periartrite, escápulo-umeral, osteoartrite, artrite reumatóide). Tratamento analgésico sintomático, em reumatismo extra-articular (lombalgias, ciática, bursites e mialgias, etc.). Tratamentos de estados dolorosos de origem traumática, ORL, ortopédica, cirúrgica, odontológica, ginecológica, etc. **Contra-indicações:** Os dados disponíveis até ao momento não sugerem nenhuma contra-indicação específica para o Aceclofenac. No entanto, a úlcera péptica constitui um caso a ter em atenção. Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a esta substância ou ao Diclofenac. **Efeitos indesejáveis:** Os efeitos adversos observados foram normalmente de carácter leve e transitório, e não obrigaram à suspensão do tratamento. Foram referidos epigastralgia, vômitos, náuseas, pirose, sensação de plenitude gástrica, "rash"-prurido e, em menor grau, cefaleias, sonolência, edema, broncoespasmo, aumento de diurese nocturna, proteinúria discreta e alterações dos enzimas hepáticos. **Precauções:** Os doentes com problemas gastrointestinais e com historial de úlcera péptica devem ser mantidos sob estreita vigilância médica. Há que ter precaução especial em doentes idosos ou que estejam submetidos a tratamento com diuréticos e/ou se encontrem em período de convalescência de intervenções cirúrgicas, bem como os casos de insuficiência hepatocelular, cardíaca e renal graves. **Gravidez e Aleitamento:** Recomenda-se não utilizar o produto em caso de gravidez ou aleitamento. **Interações medicamentosas:** Em alguns casos, foi atribuída uma alteração da função renal em doentes que recebiam concomitantemente Aceclofenac e Triamterene. **Posologia:** Como regra geral, a posologia média diária corresponde a um comprimido administrado duas vezes por dia. Em casos mais ligeiros ou em tratamento prolongado, é, geralmente, suficiente um comprimido administrado uma única vez por dia. **Sobredosagem e tratamento:** Não se conhece o quadro específico de sobredosagem com Aceclofenac. Em caso de ingestão acidental massiva, proceder-se-á ao tratamento sintomático da situação clínica. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS Incompatibilidade:** Nos estudos realizados até ao momento, não foram detectadas incompatibilidades. O AIRTAL apresenta uma estabilidade de quatro anos com condições normais de acondicionamento e armazenagem, ou seja temperatura e humidade ambiente. O AIRTAL, na forma farmacéutica de comprimidos, está acondicionado em blister de alumínio/alumínio e embalado em cartonagem. **Prescrição Médica Obrigatória. APRESENTAÇÃO E PREÇOS:** 10 comp 100 mg: PVP 792\$00; RG (70%) Est. 554\$00, Utn. 238\$00; RE (85%) Est. 673\$00, Utn. 119\$00; 30 comp 100 mg: PVP 2.201\$00; RG (70%) Est. 1.541\$00, Utn. 660\$00; RE (85%) Est. 1.871\$00, Utn. 330\$00.



Probios

Almirall Prodesfarma

Lúpus Eritematoso Sistémico: Revisão de Alguns Artigos Publicados Durante o Ano de 1998.

M.^a Manuela Costa*

A Mayo Clinic publicou neste ano um estudo epidemiológico, efectuado em 430 doentes com LES no estado de Minnesota¹. Os autores verificaram que a incidência do LES triplicou nas últimas 4 décadas. No período de 1950-1979 os valores da taxa de incidência eram de 1,51/100000 tendo aumentado para 5,56/100000 durante a década de 1980-1992. A sobrevida do doente com LES é menor comparativamente à população em geral, contudo tem-se assistido a uma melhoria significativa.

O diagnóstico cada vez mais frequente de formas ligeiras do LES acompanhado por uma melhor abordagem terapêutica são as causas apontadas pelos autores para os resultados obtidos.

A morbidade e mortalidade dos doentes com LES na Europa foi analisada num estudo multicêntrico efectuado no período de 1990 a 1995 e englobou um total de 1000 doentes de 7 países². Quarenta e cinco (4%) doentes faleceram durante os cinco anos de estudo, a que correspondeu uma sobrevida de 94,9% aos 5 anos. As causas de morte foram: actividade da doença (58%), infecção (29%) e fenómenos tromboembólicos relacionados com a presença de anticorpos antifosfolípidos.

Ramsey Goldman R e col³ analisaram o risco de desenvolver neoplasia em 616 mulheres com LES durante um período de 15 anos. Este assunto conti-

nua a ser tema de alguma controvérsia. Uns trabalhos apontam para um aumento do risco de malignidade no doente com LES enquanto outros não o comprovam. Nesta série os autores identificaram 30 mulheres com neoplasias, estando o risco de malignidade aumentado em cerca de 2.0^{1,4,2,9} comparativamente à população em geral.

A evolução do transplante renal efectuado em 97 doentes com LES foi avaliada e comparada com grupo de controle constituído por indivíduos transplantados por outra causa⁴. Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a terapêutica com ciclosporina ou FK-506/tacrolimus. A rejeição de enxerto ocorreu em 52 doentes com LES e em 37/97 controles. A sobrevida renal calculada no LES e no grupo de controle foi respectivamente de 81,7% versus 88,2% no 1º ano, 74,7% versus 84,4% aos 2 anos, 45,9% versus 75% aos 5 anos e 18,5% versus 34,8% aos 10 anos. O risco relativo de rejeição de enxerto foi duas vezes superior nos doentes com LES.

A nefropatia lúpica continua a ser um factor determinante da morbidade do LES, apesar dos avanços na terapêutica imunossupressora.

A artropatia deformante é uma complicação rara do LES. Dois artigos publicados salientam as características clínicas e serológicas desta artropatia, a qual pode ser classificada em artropatia de Jaccoud ou artrite erosiva. Van Vught e col.⁵ descrevem 17 casos de artropatia deformante em 176 doentes, consistindo em: 3 doentes com artrite erosiva, 8 doentes

*Unidade de Reumatologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa

com artropatia de Jaccoud e 6 doentes com artropatia deformante ligeira. A associação entre a artropatia de Jaccoud e os anticorpos antifosfolípidos foi relatada por estes autores.

No artigo de Richter Cohen M e col.⁶ o doseamento do anticorpo anti-RA33 foi significativamente mais frequente nos doentes com artrite erosiva comparativamente aos doentes sem artrite erosiva. Os valores obtidos foram de 70% e 28%, respectivamente. Os autores concluíram que este auto anticorpo permite identificar um subgrupo de doentes com LES com risco de desenvolver a artrite erosiva.

A INFLUÊNCIA DOS FACTORES HORMONAIS NO LES

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença inflamatória crónica, caracterizada pela produção de múltiplos auto-anticorpos. A sua etiologia é assunto de muitos trabalhos de investigação que se têm desenvolvido nas seguintes áreas: predisposição genética, factores ambientais, hormonais e infecciosos.

Cooper GS e col⁷ publicaram um artigo de revisão sobre os factores de risco no desenvolvimento do LES: hormonais, ambientais e infecciosos.

A influência das hormonas sexuais femininas na etiologia do LES é sugerida pelo predomínio do sexo feminino. As características hormonais no início do LES parecem afectar a sobrevida destes doentes como descrito por Rood MJ e col.⁸. Estes autores relatam um risco relativo de mortalidade de cerca 4,2 superior nos doentes com alto nível de hormonas sexuais femininas no início do LES.

O potencial papel da prolactina na etiologia do LES foi assunto debatido em várias publicações⁹. No modelo animal do LES, NZB/NZW mouse, a hiperprolactinémia desenvolve uma exacerbação da autoimunidade independentemente dos níveis de estrogéneos, como demonstrado por um aumento do título de anti-DNA¹⁰. Neste estudo os autores salientam o facto do LES murino não se deteriorar quando se suprime a secreção da prolactina, induzida pelo hiperestrogenismo, através da administração de Bromocriptina.

Os estudos efectuados nos doentes com LES têm demonstrado níveis aumentados de prolactina numa pequena percentagem de doentes cujo significado clínico se mantém por esclarecer. Nos artigos de Jimena P¹¹ e Mok CC¹² os autores não observaram uma correlação entre a hiperprolactinémia e a actividade da doença ou as suas características serológicas. No entanto num caso clínico, publicado na revista *Clin Exp Rheumatol*, mais uma vez se enfatiza a relação entre a exacerbação do LES e o aumento dos níveis de prolactina, o aumento do título de anticorpo anti-DNA e da activação do complemento¹³.

O sistema neuroendócrino tem um importante papel na patogénese e activação das doenças autoimunes. No LES o estudo da função do eixo hipotálamo-hipofisiário tem demonstrado resultados contraditórios. Rovensky J¹⁴ e Vilarinho ST¹⁵ verificaram uma resposta normal à estimulação. No 1º trabalho os autores dosearam a prolactina, a hormona do crescimento e o cortisol em condições basais e após estimulação (hipoglicémia induzida pela insulina e TRH) em 10 doentes com LES. Vilarinho e col avaliaram a função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Outros investigadores relatam uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise suprarenal e na secreção de prolactina no LES activo¹⁶.

A administração de estrogéneos exógenos na mulher com LES continua a ser um tema debatido. Mok CC e col¹⁷ avaliaram prospectivamente a segurança e tolerabilidade da terapêutica hormonal substitutiva (THS) na mulher com LES pos-menopausa. A frequência e a gravidade da exacerbação do LES em 11 mulheres sob THS não foi significativamente diferente de 23 mulheres com LES não submetidas a esta terapêutica.

Num estudo diferente, Meier CR e col.¹⁸ analisaram o risco relativo de desenvolver LES ou Lúpus discóide pela mulher medicada com terapêutica hormonal substitutiva pós menopausa e verificaram um aumento significativo do risco na mulher exposta há pelo menos 2 anos. O risco de desenvolver esta doença era estatisticamente significativo na mulher sob THS durante mais de 2 anos comparativamente à mulher que nunca fez este tratamento.

Os dados recentes sugerem que a DHEA pode ser incluída na abordagem terapêutica do doente com LES¹⁹. A eficácia e tolerabilidade deste tratamento hormonal foi analisado em 50 mulheres (premenopausa-37, posmenopausa-13), com LES ligeiro a moderado²⁰. Os autores assistiram a uma melhoria significativa da actividade do LES, avaliada pelo SLEDAI a qual se manteve durante os 12 meses de estudo. A dose de prednisona diminuiu concomitantemente. Estes resultados enfatizam o benefício clínico da utilização da DHEA. O efeito adverso mais frequentemente descrito é o acne. A monitorização sérica da DHEA e da DHEAS não contribui para otimizar a sua eficácia clínica de acordo com o estudo efectuado por Barry NN e col.²¹.

A segurança e a tolerabilidade da bromocriptina têm sido avaliadas não sendo de referir graves efeitos secundários. E de acordo com o SLEDAI, ocorre uma melhoria da actividade da doença²².

Em 1997 Lockshin MD²³ escreveu um artigo cujo título é “Occasional series. Why women?”, no qual o autor rejeita a hipótese hormonal como a única causa das diferenças observadas entre os dois sexos nas doenças auto-imunes. Wallace DJ²⁴ enfatiza esta opinião e avança com a hipótese da existência de um gene letal no cromossoma Y.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO NEUROPSIQUIÁTRICO

O compromisso do sistema nervoso central (SNC) pelo Lúpus Eritematosus Sistémico (LES) continua a ser activamente investigado. A prevalência das manifestações neuropsiquiátricas varia entre 14% e 75%. As diferentes metodologias aplicadas em cada trabalho e a falta de consenso sobre o que constitui compromisso neurológico pela doença, são uma das causas para esta discrepância de resultados.

As manifestações clínicas do LES neuropsiquiátrico são muito diversificadas. Os relatos clínicos vão desde um quadro psicótico até distúrbios subtis da memória, concentração e cálculo, designado por disfunção cognitiva. Todas as estruturas anatómicas do SNC podem ser afectadas no con-

texto do compromisso neuropsiquiátrico, como descrito no Quadro 1.

Os artigos mais recentes têm se concentrado nos distúrbios cognitivos do LES neuropsiquiátrico. Glanz e col.²⁷ descreveram em 43% dos doentes com LES inactivo disfunção cognitiva comparativamente a 19% dos controles saudáveis. Noutro trabalho, Kozora e col.²⁸, verificaram que 29% dos doentes com LES sem compromisso prévio do SNC, tinham distúrbios cognitivos, comparativamente a 31% dos doentes com Artrite Reumatóide e 11% dos controles saudáveis.

Quadro 1
Manifestações Neuropsiquiátricas^{25,26}

Sistema Nervoso Central	
difuso	sind. confusional agudo psicose doenças afectivas disfunção cognitiva
focal	acidentes cerebrovasculares convulsões neuropatias craneanas mielite transversa
doenças do movimento	coreia, atetose, hemibalismo, ataxia cerebelosa, sind. Parkinsónicos
Sistema Nervoso Periférico	
	polineuropatias simétricas mononeuropatia múltipla polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica recidivante disfunção autonómica sind. Guillain-Barré
Outras	cefaleia, meningite asséptica, s. miasténicos esclerose lupóide (esclerose múltipla - like) hipertensão intracraniana idiopática, hidrocéfalo de pressão normal

Waterloo e col.²⁹, usando vários testes de avaliação cognitiva, estudaram 36 doentes com LES e 31 doentes com sind. “whiplash” crónico. Os doentes com LES, sem evidência de compromisso neu-

rológico prévio apresentavam um déficite significativo nos seguintes testes: coeficiente de inteligência usando a “Wechsler Adult Intelligence Scale”, atenção, memória visuo-espacial e verbal, funcionamento psicomotor, organização visuo-espacial, abstracção e conceptualização. No síndrome de “whiplash” crónico não verificaram distúrbios cognitivos. No entanto, este grupo de doentes revelava um elevado valor nas escalas de depressão e ansiedade. Os autores concluíram, que o componente emocional da doença crónica não interfere com o distúrbio cognitivo, sendo este uma consequência da própria doença. A associação entre o tratamento e a disfunção cognitiva não foi demonstrada neste trabalho, excepto entre o uso de corticosteróides e a atenção.

A cefaleia é considerada uma manifestação comum do LES neuropsiquiátrico. Sfikakis PP e col.³⁰ estudaram prospectivamente, durante um ano, 78 doentes com LES, incluindo 10 com envolvimento do SNC, e 89 controles saudáveis através de um questionário dirigido para as características e tipo de cefaleia. Os resultados não demonstraram diferenças significativas em relação à frequência deste sintoma ou às suas características. Este estudo permite inferir a necessidade de uma definição dos critérios clínicos do LES neuropsiquiátrico.

A mielite transversa aguda é uma manifestação rara do LES. Mok CC e col.³¹ relatam as características clínicas e laboratoriais de 10 casos desta entidade clínica de uma série de 351 doentes com LES. Os autores salientam o facto de não haver um teste específico para o diagnóstico de mielite transversa no LES. Nesta série não houve correlação entre o estudo imunológico efectuado e o quadro clínico, nomeadamente em relação ao anticorpo anti-ribossoma P, anticorpos antifosfolípidos e fracções do complemento.

A disfunção do sistema nervoso autónomo foi descrita em 1/5 dos doentes com LES, por Gamez-Nava JI e col.³², sendo mais frequente que nos indivíduos saudáveis. As consequências deste distúrbio sobre a morbidade do LES ainda não foram determinadas.

O mecanismo etiopatogénico do neurolúpus ainda se mantém por esclarecer. Múltiplos factores têm sido investigados, incluindo a acção directa dos auto-anticorpos e citoquinas, a vasculopatia e a coagulopatia, como descrito no Quadro 2.

Quadro 2
Etiopatogénese do Neurolúpus^{1,2}

Vasculopatia	vasculopatia não-inflamatória vasculite trombose
Auto-anticorpos	anticorpos anti-neurónio anticorpos anti-ribossoma-P anticorpos antifosfolípidos
Citoquinas	interleucina6 interferão- α

Vários trabalhos sugerem a existência de uma correlação entre os sintomas focais e o compromisso vascular, enquanto os sintomas relativos ao envolvimento difuso do SNC representariam uma disfunção neuronal relacionada com os auto-anticorpos e citoquinas.

A associação do anticorpo anti-ribossoma-P sérico com as manifestações neuropsiquiátricas do LES, especialmente a psicose tem sido descrito. Todavia o seu papel na etiopatogénese deste quadro clínico ainda é controverso. Isshi K e Hirohata S.³³ dosearam o anticorpo anti-ribossoma-P no soro de 87 doentes com LES (27 não apresentavam compromisso do SNC e 34 dos 60 doentes com LES neuropsiquiátrico tinham o diagnóstico de psicose) e no LCR de 41 doentes com neurolúpus, usando o método de ELISA. O grupo de controle era constituído por 20 doentes com compromisso neurológico secundário a outras doenças. O título de anti-ribossoma-P sérico foi significativamente superior no grupo de doentes com psicose comparativamente aos outros grupos estudados. O doseamento deste anticorpo no LCR permitiu detectá-lo em apenas 3/41 doentes com neurolúpus. Este resultado confirma a associação do anticorpo sérico com a psicose lúpica.

Os autores analisaram o papel do anticorpo anti-N sérico e do LCR na mesma população de doentes e controles. O anticorpo anti-N sérico estava aumentado nos 3 grupos de doentes com LES. Os doseamentos efectuados no LCR revelaram títulos significativamente superiores no grupo de doentes com psicose lúpica comparativamente ao grupo com LES neuropsiquiátrico mas sem psicose e aos controles. Estes resultados sugerem que o anticorpo anti-N sérico está aumentado no LES independentemente do compromisso do SNC. No entanto, a sua presença no LCR está associada com a psicose lúpica, tendo provavelmente um papel na sua etiopatogénese.

Caronti B e col.³⁴ sugerem um potencial papel para o anti- β 2 Glicoproteína I no compromisso do SNC quer através de uma acção directa nas células neuronais quer por interacção com as células do endotélio vascular.

Dois artigos descrevem o papel dos retrovírus no compromisso neuropsiquiátrico do LES. Takayanagui e col.³⁵ relatam dois casos de paraparésia espástica com serologia positiva para HTLV-1 que desenvolveram LES. Todavia ficou por esclarecer se há uma casualidade ou uma relação causal.

Rasmussen e Clausen³⁶ e Sekigawa e col.³⁷ analisaram recentemente a influência dos retrovírus no desenvolvimento de doenças auto-imunes.

O estudo do doente com neurolúpus inclui diferentes exames complementares de diagnóstico, como descrito no Quadro 3.

Quadro 3
Exames Complementares de Diagnóstico
no LES Neuropsiquiátrico

Auto-anticorpos	anti-neurónio anti-ribossoma-P antifosfolípidos
Estudo do Líquido cefaloraquidiano	
Estudos electrofisiológicos	electroencefalografia estudos de condução nervosa
Estudos imagiológicos	angiografia cintigrafia PET SPECT TAC RMN RMS
Avaliação neuropsicológica	

A RMN crânio encefálica é um método mais sensível que a tomografia computadorizada na detecção de anomalias no LES neuropsiquiátrico. Todavia um exame normal não exclui o diagnóstico e por vezes descrevem-se lesões “silenciosas”¹⁴. A presença de anomalias imagiológicas não se acompanha de disfunção cognitiva como foi avaliado por Kozora e col.³⁸.

A utilidade do SPECT no LES tem sido avaliada por vários autores, A sua sensibilidade no compromisso neuropsiquiátrico do LES é de cerca de 90% , contudo tem uma especificidade muito baixa (33%).

As anomalias detectadas por este método de imagem podem ser difusas ou focais, ocorrendo mesmo na ausência de alterações na TAC ou na RMN. Todavia doentes com manifestações major (psicose, convulsões, trombose) ou minor (cefaleia, alterações do humor, disfunção cognitiva) podem ter anomalias idênticas no SPECT¹.

Russo e Falcini publicaram dois artigos recentes que relatam a aplicabilidade do SPECT na criança com LES. Russo e col.³⁹ estudaram 20 crianças com compromisso neuropsiquiátrico do LES, dos quais era difuso em 14 e focal em 6, e compararam com 10 crianças sem compromisso neurológico pelo LES. O grupo de controle era constituído por 43 crianças com outras patologias, excluindo o LES. As anomalias no SPECT ocorreram em 86% dos doentes com compromisso difuso e em 33%(2/6) dos doentes com manifestações focais. No subgrupo de doentes sem manifestações do SNC 5/10 crianças apresentavam áreas dispersas de hipoperfusão no SPECT. No grupo de controle, as anomalias no SPECT ocorreram em 28/43 crianças, das quais 5 tinham um padrão de hipoperfusão semelhante ao descrito nos doentes com LES. Os autores concluíram que o SPECT é um método de imagem sensível mas pouco específico no diagnóstico do compromisso neuropsiquiátrico difuso do LES Juvenil. O estudo sequencial de 8 crianças com compromisso neurológico difuso revelou concordância entre a clínica e avaliação pelo SPECT em apenas 50% dos casos.

No trabalho efectuado por Falcini e col.⁴⁰, analisaram-se 14 crianças com LES, das quais 7 não apresentavam envolvimento do SNC e as restantes tinham manifestações minor. As anomalias no SPECT ocorreram em 2 das 7 crianças sem compromisso neurológico e em 5 das 7 com neurolúpus. Doze dos 14 doentes efectuaram uma 2.^a avaliação pelo SPECT, após 6 meses de evolução clínica, a qual revelou melhoria das alterações de perfusão em 6/7 doentes com um SPECT inicial anómalo, havendo deste modo uma boa correlação entre a evolução clínica e as anomalias de perfusão detectadas por este método de imagem. Esta evolução pode ser atribuída à corticoterapia instituída em 3 doentes, de acordo com os autores.

A falta de concordância entre estes dois estudos, em relação a este último ponto, pode ser explicado pelas diferentes características clínicas. Na série de Falcini as crianças apresentavam distúrbios menores do SNC, consistindo em disfunção cognitiva, cefaleia, depressão reactiva e labilidade emocional.

O estudo electroencefalográfico (EEG) de 62 doentes com convulsões no contexto de LES foi analisado por Glanz e col.⁴¹. As anomalias no EEG ocorreram em 54 doentes, das quais 43 (80%) localizavam-se no hemisfério esquerdo, 4 (7%) no hemisfério direito e 7 (13%) eram bilaterais. Os autores verificaram um predomínio de anomalias nas derivações temporais esquerdas (32/43 doentes) o que sugere um compromisso selectivo da região temporolímbica esquerda no LES.

BIBLIOGRAFIA.

1. Uramoto-KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Falon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1998; 42: 46-50.
2. Cervera R, Font J, Sebastiani GD, Khamashta MA, Hughes GRV, et al. "Euro-Lupus" project: morbidity and mortality in SLE during a 5-year period (1990-1995). *Scand J Rheum* 1998; 7 (suppl1): 22.
3. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, Manzi S. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 1998; 46: 217-222.
4. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1438-1445.
5. Van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 540-544.
6. Richter Cohen M, Steiner G, Smolen JS, Isenberg DA. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 421-424.
7. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EWS, Parks CG, Gilkeson GS. Review: hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
8. Rood MJ, Van Der Velde EA, Ten Cate R, Breedveld FC, Huizinga TW. Female sex hormones at the onset of systemic lupus erythematosus affect survival. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1008-1010.
9. Walker SE, McMurray RW, Houry JM, Allen SH, Keisler D, Sharp GC, Schlechte JA. Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 762-772.
10. Elbourne KB, Keisler D, McMurray RW. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in NZB/NZW mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 420-427.
11. Jimena P, Aguirre Ma, Lopez CA, Andres M, Garcia CC, Cuadrado MJ. Prolactina levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus* 1998; 7: 383-386.
12. Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 2357-2363.
13. Funachi M, Ikoma S, Enomoto H, Sugiyama M, Ohno M, Hamada K, Kanamaru A. Prolactin modulates the disease activity of systemic lupus erythematosus accompanied by prolactinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 479-482.
14. Rovinsky J, Blazickova S, Rauova L, Jezova D, Koska J, Lukac J, Vigas M. The hypothalamic-pituitary response in SLE. Regulation of prolactin, growth hormone and cortisol release. *Lupus* 1998; 7: 409-413.
15. Villarinho ST, Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic-pituitary gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1097-1103.
16. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 404-408.
17. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 342-346.
18. Meier CR, Sturkenboom MC, Cohen AS, Jick H. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1515-1519.
19. Derksen RH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 335-347.
20. Van-Vollenhoven RF, Morabito LM, Engleman EG, McGuire JL. Treatment of systemic lupus erythematosus with dehydroepiandrosterone: 50 patients treated up to 12 months. *J Rheumatol* 1998; 25: 285-289.
21. Bary NN, McGuire JL, Van-vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels and clinical response. *J Rheumatol* 1998; 25: 2352-2356.
22. Alvarez NJ, Cobarrubas CA, Escalante TF, Sosa MJ, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double blind, randomized placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7: 414-419.
23. Lockshin MD. Occasional series. Why women?. *Lupus* 1997; 6:625-632.
24. Wallace DJ. A reason for the rarity of male lupus. *Lupus* 1998; 7: 60.
25. Hanly JG. Single Photon Emission Computed Tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 401-403.
26. Mclean BN. Neurologic involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 247-251.
27. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J, Math M, Mackinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1997; 10: 232-238.
28. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in SLE patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2035-2045.
29. Waterloo K, Omdal R, Mellgren SI, Hurby G. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a comparison with chronic whiplash patients. *Eur J Neurol* 1997; 4: 171-177.
30. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 300-303.
31. Mok CC, Lau CS, Chan YET, Wong RWS. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25: 467-473.
32. Gamez-Nava JI, Gonzalez-L L, Ramos RC, Fonseca GMM, Cardona MEG, Suarez AME. Autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1092-1096.
33. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1819-1827.
34. Caronti B, Pittoni V, Palladini G, Valesini G. Anti-b2 Glicoproteina I antibodies bind to central nervous system. *J Neurol Sci* 1998; 156: 211-219.
35. Takayanagui OM, Moura LS, Petean FC, Biscarao TA, Covas DT, Osame M. Human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1997; 48: 1469-1470.
36. Rasmussen HB, Clausen J. Possible involvement of endogenous retroviruses in development of autoimmune disorders, especially multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(suppl169): 32-37.
37. Sekigawa I, Kaneko H, Hishikawa T, Hashimoto H, Hirose S, Kaneko Y, Maruyama N. HIV infection and SLE: their pathogenic relationship. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 175-180.
38. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 41-47.
39. Russo R, Gilday D, Laxer RM, Eddy A, Silverman ED. Single photon emission computed tomography scanning in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 576-582.
40. Falcini F, Cristofaro MTR, Ermini M, Guarnieri M, Massai G, Olmastroni M, Masi A, Pupi A, Meldolesi U. Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus: a prospective SPECT study. *J Rheumatol* 1998; 25: 583-588.
41. Glanz BI, Schur PH, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29: 128-31.

O Que Há de Novo na Terapêutica das Vasculites*

Maria Odete E. Hilário**

Embora sejam, geralmente, consideradas raras, as vasculites primárias são relativamente comuns tanto em adultos como em crianças e demandam tratamento e controles dispendiosos, decorrentes, em grande parte, da cronicidade destas doenças e dos danos permanentes que poderão ocorrer, como a insuficiência renal.

Até há algum tempo a imagem que se tinha das vasculites, especialmente as necrotizantes, era a de doenças agudas progressivas e fatais. Felizmente isto vem se modificando com o passar dos anos graças ao diagnóstico precoce e, principalmente, a instituição de terapêutica mais agressiva.

Um dos aspectos mais importantes no tratamento das vasculites é o diagnóstico precoce e correcto da doença e da extensão do comprometimento orgânico. Muitas vezes encontramos dificuldades em virtude da superposição de manifestações, entretanto, assim que o diagnóstico estiver definido, o tratamento deverá ser instituído de acordo com a gravidade do quadro e sistemas envolvidos.

A combinação de corticosteróides e drogas citotóxicas desenvolvidas a partir da década de 50, foi um grande avanço no tratamento destes pacientes e continua sendo a sua base. Entretanto, ainda não estão determinados o melhor esquema de tratamento para as diferentes vasculites, bem como a duração ideal do mesmo. Por outro lado, os estudos a longo prazo têm evidenciado alguns problemas decor-

rentes deste esquema, como a eficácia parcial, a intolerância, a falha no controle das reactivações e a toxicidade. Desta forma, a procura por drogas efectivas e menos tóxicas continua; entretanto, a sua obtenção depende de um melhor entendimento da imunopatologia das vasculites, de modelos animais adequados e da disponibilidade de agentes mais específicos.

Embora a utilização da ciclofosfamida tenha melhorado consideravelmente a sobrevida destes pacientes, a frequência de recidivas é bastante alta, estando em torno de 50 a 70% no período de 5 a 10 anos. Apesar da mortalidade ser rara e, quando presente, geralmente tardia, a morbidade é grande e bastante variável em decorrência não apenas da doença mas também da toxicidade das drogas utilizadas.

Em linhas gerais os objectivos do tratamento são:

- 1- induzir remissão da doença activa e melhorar a sobrevida.
- 2- reduzir a morbidade relacionada com a doença.
- 3- manter a remissão, prevenindo o dano orgânico decorrente das recidivas.
- 4- reduzir a morbidade relacionada com as drogas utilizadas, especialmente os citotóxicos.

Neste sentido os esforços atuais têm-se concentrado em protocolos que visam determinar a melhor associação, via e dose das drogas citotóxicas disponíveis, bem como a duração adequada do tratamento após a remissão, para evitar recidivas.

Está cada vez mais claro que além do espectro clínico diferente, as diversas vasculites podem representar doenças com mecanismos etiopatogêni-

* Conferência apresentada ao X Congresso Português de Reumatologia. Coimbra, Maio de 1999.

** Professora adjunto, Responsável pela Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina.

cos diferentes. Por esta razão parte dos problemas que ainda temos com a terapêutica para as vasculites deve-se não apenas ao facto de não sabermos ao certo de que maneira os citotóxicos actuam, mas também por não dispormos de um tratamento que actue directamente sobre a causa destas doenças.

Granulomatose de Wegener (GW)

Embora a prevalência da GW seja pequena (3/100.000 nos Estados Unidos), o seu quadro dramático e a evolução potencialmente fatal têm atraído a atenção de diversos autores e estimulado a realização de estudos relacionados, principalmente, ao seu tratamento. Na década de 50 a mortalidade da GW era de 50% em 5 meses. Nesta época a terapêutica com corticosteróides foi instituída, porém a evolução para remissão era ocasional. Em 1967, Hollander e Manning avaliaram a evolução de 26 pacientes tratados apenas com prednisona e observaram um tempo de sobrevida de apenas 12 meses. Os autores sugeriram que nos pacientes que não respondessem a doses altas de corticóide dever-se-ia considerar o tratamento com agentes alquilantes como a mostarda nitrogenada.

Estudos subsequentes estabeleceram a eficácia da associação de corticosteróides com ciclofosfamida diária e permitiram concluir que a GW quando adequadamente tratada, não tem necessariamente um curso fatal e que o termo "remissão" é mais adequado do que "cura", em virtude das altas taxas de recidivas. Novas alternativas para este esquema de tratamento fizeram-se necessárias em virtude da importante toxicidade (principalmente supressão da medula óssea, infecção, cistite, câncer e esterilidade), observada com o uso prolongado tanto dos corticosteróides como da ciclofosfamida. A administração da ciclofosfamida na forma de pulsoterapia mensal e não mais em doses diárias orais, foi uma das modificações que se estabeleceu no tratamento desta doença. O primeiro estudo prospectivo multicêntrico e randomizado comparando a ciclofosfamida oral com a pulsoterapia em pacientes com GW concluiu que a ciclofosfamida na forma de pulso é tão efectiva quanto a oral em induzir a remissão e com menores efeitos colaterais. Entretanto, a pulso não foi tão efectiva em prevenir recidivas.

Durante os últimos anos o Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos tem investigado a eficácia da associação de corticosteróides com metotrexato semanal, tendo excluído deste protocolo os pacientes com creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl ou com doença pulmonar progressiva. Foram observadas remissão em 71% dos pacientes e importante melhora em 12%, num período de seguimento de 2 anos. Entretanto, 36% dos pacientes que entraram em remissão apresentaram recidiva da doença após 2 anos (em média). Actualmente está sendo avaliado se um período maior de tratamento com o MTX após ser obtida a remissão da doença seria mais eficaz em prolongá-la. Em resumo, o MTX surgiu e tem se mostrado uma boa alternativa para a ciclofosfamida, no início do tratamento de pacientes com GW de menor gravidade. Outra aplicação do MTX seria para a manutenção dos pacientes que entraram em remissão com a ciclofosfamida. DeGroot e col. (1996) observaram que o MTX administrado na dose de 0,3 mg/kg/semana, por via endovenosa, foi superior ao Trimetoprim/Sulfametoxazol para a manutenção da remissão de pacientes com GW generalizada.

A azatioprina embora não seja uma boa opção para induzir a remissão, parece ser benéfica para a sua manutenção após a utilização da ciclofosfamida.

As novas perspectivas terapêuticas, que vêm de encontro à necessidade de se reduzir a exposição prolongada aos corticosteróides e drogas citotóxicas, estão ainda em fase de estudos. Embora os seus resultados sejam animadores, as casuísticas e o tempo de evolução são ainda pequenos.

Alguns estudos têm avaliado a eficácia da gama-globulina endovenosa, utilizada em diferentes esquemas, no tratamento de pacientes com GW. Embora os seus resultados apontem para a melhora do quadro clínico em alguns pacientes e até mesmo remissão em outros, a eficácia desta modalidade terapêutica ainda não está definida e até o momento não é recomendada como primeira escolha no tratamento da GW.

Os anticorpos monoclonais para linfócitos (anti-CD52 e CD4), têm sido utilizados em pacientes com vasculites. Lockwood e col. (1993) avaliaram inicialmente 4 pacientes e posteriormente mais 7, totalizando 11 pacientes, dos quais 6 eram ANCA (+). Todos com doença activa não responsiva a terapêu-

tica com imunossupressores. Os pacientes receberam inicialmente apenas anti-CD52 em doses de até 40 mg/dia por 10 dias e evoluíram para remissão por 3 a 30 meses. Sete pacientes apresentaram recidivas e foram novamente tratados com anti-CD52 e anti-CD4. Destes, 6 entraram novamente em remissão por 3 a 48 meses. A globulina anti-timócito (ATG) na dose de 5 mg/kg/dia por 10 dias, foi administrada a 5 pacientes com GW não responsivos ao tratamento convencional. Houve redução da actividade da doença por 6 a 10 meses em 4 pacientes e progressão da mesma em 1. Efeitos colaterais como febre, infecção por herpes simplex (2), doença do soro (2) e trombocitopenia (1) foram observados.

Outras drogas estão tornando-se disponíveis, como os anticorpos para citocinas e o antiligante do CD40. A terapia génica com a utilização do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é outra possibilidade de tratamento que está sendo actualmente estudada em pacientes com Doença de Buerger.

Um aspecto importante com relação aos novos agentes e que deve ser considerado ao analisarmos os resultados destes estudos é o facto deles estarem sendo utilizados especialmente em pacientes que não responderam a terapêutica usual, ou seja, indivíduos com doença mais grave e, geralmente, maior tempo de evolução.

Arterite de Takayasu

Aproximadamente 50% dos pacientes com Arterite de Takayasu respondem a terapia com corticosteróide, com resolução dos sintomas e estabilização das alterações vasculares. Alguns pacientes que não respondem ao corticosteróide poderão se beneficiar com o uso de ciclofosfamida oral (75 a 150 mg/dia) e entrar em remissão. Entretanto, como já vimos, o uso prolongado desta medicação pode acarretar toxicidade importante. Além disso, em alguns pacientes a doença poderá progredir mesmo com o uso combinado de corticosteróide e ciclofosfamida. Em um estudo prospectivo desenvolvido pelo NIH, 29 de 48 (60%) pacientes tratados com corticosteróide e 10 de 25 (40%) pacientes tratados também com um citotóxico (ciclofosfamida ou azatioprina), entraram em remissão pelo menos uma vez.

Entretanto, 45% de todos os pacientes apresentaram pelo menos uma recidiva e 23% não conseguiram ficar sem o corticosteróide.

Para muitos autores o Metotrexato (MTX) semanal é uma boa alternativa para a ciclofosfamida. Em alguns serviços, no entanto, o MTX é a primeira opção após o corticosteróide. Em um estudo aberto desenvolvido por Hoffman e col. (1994), o MTX parece ter induzido ou facilitado a remissão em 81% de 18 pacientes que não responderam ao tratamento com corticosteróide e agente citotóxico. A grande dificuldade em se desenvolver estudos prospectivos cegos randomizados é devido, principalmente, a baixa frequência da doença e, portanto, ao número reduzido de pacientes nos diferentes serviços. Na disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina, 38% dos 30 pacientes responderam ao corticosteróide. Em 12 pacientes foi utilizado o MTX, tendo-se observado controle da doença em 58%.

Poliarterite Nodosa (PAN)

O paciente com PAN não associada a infecção pelo vírus da hepatite B e sem comprometimento orgânico importante, poderá ser tratado apenas com doses altas de corticosteróides. Se houver persistência da actividade da doença ou recidiva na vigência da corticoterapia, a ciclofosfamida deverá ser introduzida como primeira opção das drogas de segunda linha. Nos casos mais graves, a administração do corticosteróide na forma de pulsoterapia (15 mg/kg/3 dias - máx. 1 gr.) associado a pulsoterapia com ciclofosfamida tem sido o esquema mais utilizado e que melhores resultados tem demonstrado em termos de eficácia e menores efeitos colaterais. A ciclofosfamida oral tem sido utilizada nos casos em que não há controle da doença com a ciclofosfamida endovenosa ou quando há recidivas nos primeiros 6 meses de tratamento. Por outro lado, a ciclofosfamida endovenosa não é eficaz nos casos de falha no tratamento com a ciclofosfamida oral. A dose da ciclofosfamida bem como o intervalo e o número total de pulsos devem ser adequados de acordo com a condição do paciente, da função renal, dos parâmetros hematológicos e da resposta a terapias prévias. A dose inicial pode variar de 0,5 a 2,5 gr e o

intervalo de 1 semana a 1 mês, podendo chegar a 3 meses na terapia de manutenção. No protocolo do Grupo Francês de Estudo Colaborativo da PAN, a dose da ciclofosfamida é de 600 mg/m² mensal por 1 ano.

A duração do tratamento com corticosteróide e ciclofosfamida não deveria exceder a 1 ano em virtude da toxicidade destas medicações. Entretanto, muitas vezes isto não é possível. São necessários estudos com protocolos terapêuticos mais curtos.

A plasmaferese, embora não seja uma conduta de eleição poderá, segundo Pusey e col. (1990) beneficiar pacientes com insuficiência renal.

Nos casos de infecção viral comprovada dá-se preferência ao aporte terapêutico específico, uma vez que o tratamento convencional poderá estimular a infecção e colocar em perigo a evolução do paciente. Para Guillevin e Lhote (1998), o mais adequado seria associar a eficácia dos agentes antivirais com a da plasmaferese. Nos casos de infecção pelo vírus da hepatite C tem sido utilizado o alfa-interferon.

Poliangeíte Microscópica (PM)

Actualmente é considerada uma vasculite distinta da PAN. Os anticorpos para o citoplasma de neutrófilos (perinucleares) são encontrados na maioria dos casos. O tratamento destes pacientes ainda não está completamente estabelecido. Alguns investigadores utilizam o mesmo esquema terapêutico da GW, enquanto outros preferem a mesma abordagem utilizada para a PAN não associada a infecção pelo vírus da hepatite e com rápida redução da prednisona. A ciclofosfamida oral ou na forma de pulsoterapia poderá ser necessária nos casos de comprometimento renal e a azatioprina para a manutenção da remissão. Nos pacientes que apresentam recidiva leve na fase inicial do tratamento recomenda-se aumentar a dose do corticosteróide. A maioria das recidivas ocorre após a descontinuação dos medicamentos, mas poderão ocorrer também durante o tratamento, com a redução das doses. Essas recidivas são, geralmente, mais leves que a doença em seu início, mas poderá ocorrer comprometimento orgânico importante. Até o momento não se dispõe de uma terapêutica efectiva para a pre-

venção das recidivas. A poliangeíte microscópica fulminante, com falência pulmonar e renal é de mau prognóstico, com sobrevida de 65% aos 5 anos.

Doença de Kawasaki (DK)

Embora ainda pouco se conheça sobre a etiopatogenia da DK, grandes avanços no seu tratamento foram obtidos. Em 1997 Terai e Shulman publicaram um estudo sobre metanálise de todos os trabalhos com gamaglobulina endovenosa utilizada no tratamento desta doença realizados no Japão e Estados Unidos. Houve uma importante relação inversa entre a dose total de gamaglobulina e a prevalência de alterações coronarianas observadas pelo ecocardiograma, tanto na fase sub-aguda (2 a 3 semanas) como na fase de convalescência (6 a 8 semanas). Este achado levanta a dúvida se a dose actualmente preconizada de 2 gr/kg seria a melhor opção para o tratamento da DK, ou se doses mais altas, como 2,5 ou 3,0 gr/kg seriam mais eficazes.

O outro aspecto importante no tratamento da DK é o papel dos corticosteróides. A aversão ao uso destes medicamentos se estabeleceu a partir do estudo de Kato e col. (1979), que encontraram uma incidência muito alta de aneurismas coronarianos (11 de 17 pacientes) no grupo que recebeu prednisona oral na dose de 2 a 3 mg/kg/dia por pelo menos 2 semanas. Entretanto, os grupos não foram emparelhados de acordo com os factores de risco para o desenvolvimento de aneurismas coronarianos e também não há informações sobre o método de randomização utilizado, o que torna difícil a interpretação dos dados. Posteriormente, um grupo de 7 pacientes, no mesmo estudo, recebeu prednisolona mais ácido acetil salicílico (AAS) e nenhum apresentou aneurisma.

Outros estudos realizados pelo Comité Japonês de Pesquisa da DK encontraram pequenas diferenças na incidência de aneurisma entre os grupos tratados com corticosteróide ou AAS. Wright e col (1996) descreveram 4 crianças com DK e febre persistente ou recrudescente, apesar do uso da gama, que foram tratadas com metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg), com boa resposta. De modo geral os dados sobre o papel dos corticosteróides, se é que existem, ainda são inconclusivos.

Outra alternativa para o tratamento da DK poderá ser a utilização do receptor solúvel do factor de necrose tumoral associado a gamaglobulina endovenosa, durante a fase aguda. Entretanto, ainda não dispomos de estudos para avaliar a eficácia e efeitos colaterais desta associação.

Púrpura de Henoch Schonlein

A púrpura de Henoch Schonlein é auto-limitada e muitos pacientes não requerem qualquer tratamento além de observação. As artralguas e artrites são controladas apenas com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais. As manifestações abdominais como dor e sangramento requerem, de modo geral, terapia com corticosteroide (1 a 2 mg/kg/dia), pelo risco de evoluírem para hemorragia, invaginação intestinal, obstrução, infarto ou perfuração intestinal. Quanto ao comprometimento renal, não existe evidência de que alguma forma de terapia altera o seu curso. Felizmente o prognóstico da nefropatia que poderá ocorrer em até 40% dos casos, é, geralmente, favorável e a remissão completa é frequente. Por outro lado, os pacientes que apresentam síndrome nefrótica e/ou crescentes em mais de 50% do glomérulo poderão ter uma pior evolução e necessitar de tratamento mais agressivo com corticosteroide e imunossuppressores. Em alguns destes casos poderá haver boa resposta à metilprednisolona endovenosa e em outros a necessidade de se associar ciclofosfamida também na forma de pulsoterapia mensal. A azatioprina é considerada por alguns autores a melhor opção dentre os imunossuppressores, no tratamento dos casos mais graves. A plasmáfereze tem sido utilizada nos casos não responsivos a terapêutica habitual.

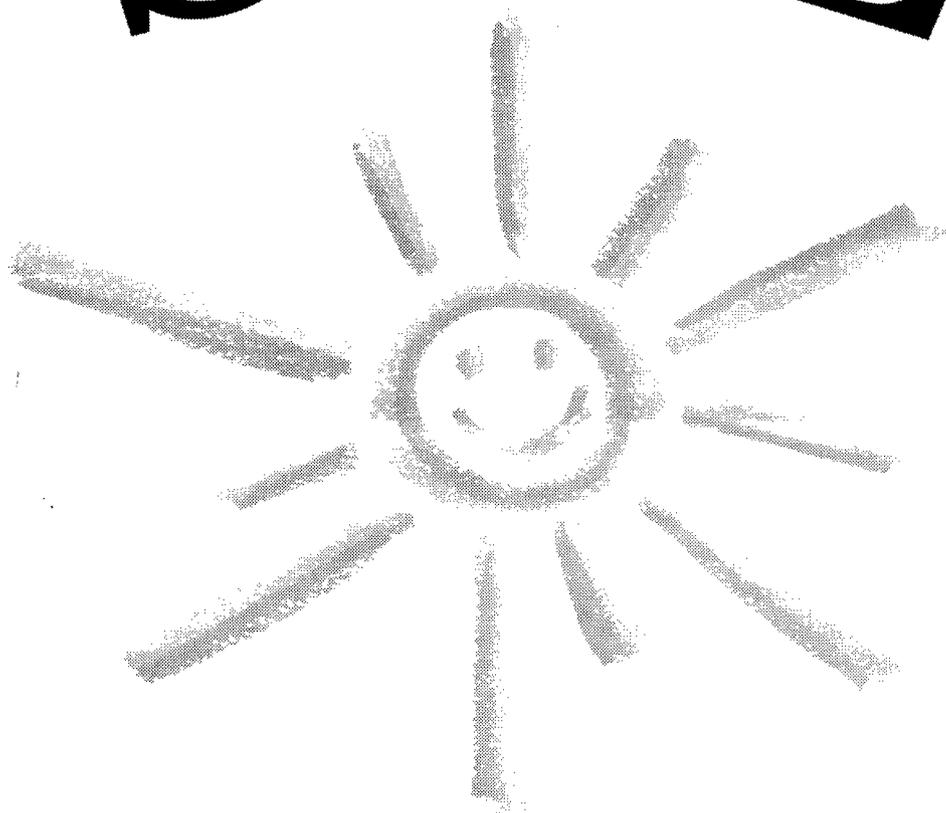
Paralelamente aos esforços dirigidos para a obtenção de medicações mais eficazes têm-se procurado também avançar na busca de maiores conhecimentos sobre a natureza da predisposição genética para as vasculites e a maneira como os factores desencadeantes (infecções e drogas) determinam o desenrolar do processo autoimune. Deste modo

poderemos encontrar meios não apenas para prevenir a exposição a estes factores, como também para actuar na regulação fisiológica da auto-reatividade em indivíduos susceptíveis.

BIBLIOGRAFIA

- Hollander D, Manning RT - The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1967; 67: 393-398
- Bacon P - Therapy of vasculitis. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 788 - 790.
- Hunder G - Vasculitis: Diagnosis and therapy. *AJM* 100 (suppl 2A): 1996; 2A-37S - 2A-45S.
- Jayne DRW, Lockwood CM - New strategies in the treatment of systemic vasculitis. *Ann Med Interne* 145: 1994; 595-600.
- Watts RA, Scott DGI - Report on vasculitis special interest group. *British J Rheum* 1998; 37: 103
- Adu D, Pall A, Luqmani RA et al - Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997; 90: 401 - 409.
- Allen NB, Bressler PB - Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 81 (1): 1997; 243 - 259.
- Richmond R, McMillan TW, Luqmani RA - Optimization of Cyclophosphamide Therapy in Systemic Vasculitis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 79 -90.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al - Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *British J Rheumatol* 1998; 37: 57 - 63.
- Guillevin L, Corder JF, Lhote F et al. - A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 40 (12): 1997; 2187-2198.
- Haubitz M, Schellong U, Gobel HJ et al - Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arthritis Rheum* 41 (10): 1998; 1835-1844.
- DeGroot K, Keller ER, Tatsis e et al.- Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 39: 1996; 2052-2061.
- Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, Hale G, Waldmann, H - Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 341: 1993; 1620-1622.
- Pusey CD, Gaskin G, Rees AJ - Treatment of primary systemic vasculitis. *APMIS suppl* 19: 1990; 48-50.
- Guillevin L, Lhote F - Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 41: 1998; 2100-2105.
- Barron KS, Shulman ST, Rowley A et al - Report of the National Institute of Health workshop on Kawasaki Disease - *J Rheum* 26: 1999; 170-190.
- Terai M, Shulman ST - Prevalence of coronary artery abnormalities in kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Ped* 131: 1997; 888-893.
- Kato H, Kroike S, Yokoyama T - Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 63: 1979; 175-179.

SOL



**ASSOCIAÇÃO DE APOIO
ÀS CRIANÇAS INFECTADAS
PELO VÍRUS DA SIDA
E SUAS FAMÍLIAS**

**LOCAL DE TRABALHO: Rua das Praças, 55 r/c - 1200 LISBOA
Telefone: 397 26 32 • Fax: 396 71 74 • Telemóvel: 0931-23 28 80**

Reumatologia em Medicina Familiar.

Quando referir um doente ao Reumatologista?

Exmo. Senhor Director da
Acta Reumatológica Portuguesa:

Li com interesse o artigo “Reumatologia em Medicina Familiar” da autoria de Pedro Gonçalves e José António Silva. (Acta Reuma. Port. 1999; XXIV:21-30)

A propósito do ensino pré-graduado pode ler-se que na Faculdade de Medicina de Lisboa a disciplina de Reumatologia apenas é ensinada como Cadeira Opcional no 6º ano lectivo.

Não é verdade, não é justo e não é elegante.

Com efeito, não é verdade nem é justo porque a Disciplina Opcional de Reumatologia, onde os alunos aprendem muito, pois são duas semanas semestrais de ensino intensivo e exclusivo (muitos dos actuais reumatologistas e internos da especialidade foi nela que encontraram a sua vocação e motivação para a Reumatologia), é ensinada nos 4º, 5º e 6º anos do Curso de Medicina em aulas teóricas e práticas; estas últimas efectuadas na Unidade de Reumatologia do Hospital de S. Maria. Também não é verdade porque em disciplinas básicas como a Anatomia, a Fisiologia e a Histologia, para só citar 3 áreas importantíssimas, o aparelho locomotor normal e patológico também é ensinado, o mesmo acontecendo na Cadeira de Introdução à Clínica do 3º ano do Curso de Medicina.

Não é elegante porque antes de se escreverem imprecisões teria sido mais correcto consultar as fontes, e porque além disso, sabendo todos nós que

num dos Hospitais Centrais portugueses ligados a uma Faculdade de Medicina nem sequer Reumatologia existe, porque se há-de citar como paradigma do deficiente ensino pré-graduado da Reumatologia a Faculdade de Medicina de Lisboa?

Concordo, todavia, que este ensino ainda não é o necessário não obstante a Faculdade de Medicina de Lisboa ser, depois da Faculdade de Medicina do Porto, aquela em que a Reumatologia é ensinada há mais tempo como disciplina autónoma, ou seja, desde os idos de 1975.

Prof. Viana de Queiroz

Professor Associado de Reumatologia da F.M.L.

Resposta

Os autores agradecem as correcções apontadas pelo Senhor Professor Viana de Queiróz. Atestam apenas que não os moveu qualquer intenção de citar a Faculdade de Medicina de Lisboa como “paradigma do deficiente ensino médico pré-graduado da Reumatologia”. Visaram apenas apresentá-la como exemplo das dificuldades que a Reumatologia tem enfrentado em ver traduzida no curriculum médico pré-graduado a extraordinária importância epidemiológica e prática que indiscutivelmente representa. Apesar dos esforços continuados dos seus cultores, concordamos em que “este ensino não é ainda o necessário”, e esta foi a única mensagem que os autores pretenderam comunicar a este propósito no texto em apreciação.

Pedro Gonçalves e José António P. Silva.

A SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA ACOLHE O CONGRESSO EULAR 2003

Por iniciativa da actual Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, a Reumatologia Portuguesa acolherá o XVIII Congresso da European League Against Rheumatism na cidade de Lisboa, de 18 a 21 de Junho de 2003.

A proposta foi aceite pelo Comité Executivo da EULAR e a sua realização foi definitivamente confirmada numa Reunião realizada em Glasgow a 8 de Junho passado, entre a Direcção da S. P. R., o Dr. William Muller, gestor de Congressos da EULAR e o Sr. Frederick Wyss, Secretário Executivo desta organização.

O Congresso seguirá os novos moldes definidos para estas reuniões e que visam garantir maior dinamismo e interactividade das sessões. De acordo com as estimativas da EULAR, este evento trará a Portugal mais de 6.000 especialistas de todo o Mundo.

REUNIÃO DA S.P.R. COM A MINISTRA DA SAÚDE.

A 19 de Abril 1999 uma delegação da Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, constituída pelo seu Presidente, Presidente-Eleito, Secretário-Geral e Tesoureiro, foi recebida por sua Ex^a a Ministra da Saúde, tendo sido debatidos vários problemas relativos ao enquadramento da Reumatologia no actual Serviço Nacional de Saúde bem como as perspectivas de desenvolvimento futuro dos cuidados especializados em Reumatologia no nosso País.

BOLSAS

EULAR RHEUMATOLOGISTS IN TRAINING

(EULAR Standing Committee for Education and Training)

O programa EURORITS foi estabelecido para promover a interacção entre jovens reumatologistas de diferentes países europeus e aumentar o seu conhecimento e experiência na reumatologia praticada através da Europa.

Com este objectivo, o programa EURORITS ajuda a organizar visitas de uma a duas semanas a centros localizados em outros países europeus, podendo oferecer suporte financeiro para a viagem. Estas visitas poderão fazer-se ao centro da sua escolha e dispomos de lista de centros disponíveis para este fim.

Se frequenta o Internato de Reumatologia ou é um reumatologista jovem e gostaria de se candidatar a uma bolsa para deslocação, poderá obter formulários e informações adicionais no seguinte endereço:

Mrs Joanna Parsons, Secretary
European Rheumatologists in Training
Duke of Cornwall Rheumatology Unit
Royal Cornwall Hospital (City)
Truro TR1 2HZ. U.K. Fax: 00.44.1872. 222857

**BOLSAS DE ESTUDOS DO COMITÉ
IBERO-AMERICANO
DE REUMATOLOGIA (CIAR)**

**BOLSAS DE ESTUDOS DO COMITÉ
IBERO-AMERICANO DE REUMATOLOGIA
(CIAR) - FUNDAÇÃO LUSO-AMERICANA
PARA O DESENVOLVIMENTO-
-DESTINADAS A MÉDICOS
PORTUGUESES DOS 3º E 4º ANOS
DO INTERNATO COMPLEMENTAR
DE REUMATOLOGIA.**

Art.º 1

1 - A direcção do Comité Ibero-Americano de Reumatologia (CIAR) em colaboração com a Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento deliberou atribuir 2 Bolsas de estudo em 1999 e uma Bolsa de estudo nos anos 2000 e 2001, respectivamente, visando o aperfeiçoamento em Reumatologia dos internos dos 3º e 4º anos da referida especialidade.

2 - Estas Bolsas propiciam estágios em Serviços ou Unidades de Reumatologia dos Estados Unidos da América do Norte de reconhecida competência científica.

Art.º 2

1 - As Bolsas consistem na atribuição de um subsídio no valor de 3.000 US dólares + viagem de ida e volta Portugal/Estados Unidos destinada à realização dos referidos estágios, que terão uma duração máxima de 3 meses.

2 - As Bolsas serão atribuídas aos candidatos que tiverem melhores currícula.

3 - Os candidatos para além do curriculum vitae terão de apresentar um projecto de estágio.

4 - Os nomes dos vencedores das Bolsas serão tornados públicos num dos Simpósios do CIAR efectuados em Portugal ou em outros países ibero-americanos, ou em sessões científicas realizadas para o efeito.

Art.º 3

1 - Os candidatos às Bolsas deverão preencher os seguintes requisitos:

- a) terem nacionalidade portuguesa;
- b) terem idade igual ou inferior a 35 anos até ao dia 31 de Dezembro do ano da atribuição da Bolsa;
- c) serem internos dos 3º ou 4º anos do Internato Complementar de Reumatologia;
- d) apresentar o curriculum vitae até 60 dias antes do Simpósio do CIAR ou sessão científica que o substitua em 5 exemplares (original e 4 fotocópias).

2 - Os candidatos premiados obrigam-se a publicar no Boletim do C.I.A.R. os trabalhos de investigação efectuados durante os estágios, o que não impede a sua publicação em revista de língua estrangeira quando os seus nomes estiverem inseridos nos grupos de trabalho em que efectuaram os estágios.

Art.º 4

1 - O Júri será constituído por 4 elementos:

- a) Presidente do CIAR
- b) Secretário Geral do CIAR
- c) Editor científico do Boletim do CIAR
- d) Um médico representante da Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento que não poderá ser nenhum dos restantes membros do júri.
- e) Representante do Colégio de Reumatologia da Ordem dos Médicos

2 - O Júri será presidido pelo presidente da direcção do CIAR.

3 - Qualquer membro do Júri que concorra ao prémio como autor ou co-autor terá de pedir escusa.

4 - As decisões do júri serão tomadas por maioria de votos, e delas não haverá recurso. Em caso de empate o presidente terá voto de qualidade.

Nota: Em 1999 os trabalhos devem ser apresentados até ao dia 1 de Outubro.

Agenda Nacional

PRÉMIO "BANCO ESPÍRITO SANTO" DE REUMATOLOGIA 1999.

Trabalhos científicos na área da Reumatologia e Patologia articular.

Data-limite: 23 de Agosto de 1999

Regulamento e informações:

Dr. Pedro Moura Reis

Departamento Médico de Congressos

Av. João XXI, 64 - 3º Dto. 1000 Lisboa

Tel. 01. 795 1153. Fax: 01. 795 1118.

XX CURSO DE REUMATOLOGIA

Data: 22 e 23 de Outubro de 1999

Local: Auditórios dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Organização: Serviço de Medicina III e Reumatologia

Secretariado: Adriana Mimoso/Ana

Maria Abrantes

Tel.: 039. 400439. Fax: 039. 400491

Temas:

- Artrite Reumatóide
- Problemas diagnósticos:
 - "Olho seco"
 - Fenómeno de Raynaud
 - "Olho vermelho"
- Problemas em terapêuticas comuns
- Clínica de artrite precoce
- Genética das doenças reumáticas
- Reumatologia em Medicina Familiar
- Curso Prático:
 - O doente com poliartrite

I JORNADAS LUSO-GALAICAS DE REUMATOLOGIA. XII JORNADAS REUMATOLÓGICAS DE LISBOA

Data: 28 e 29 de Outubro de 1999

Local: Lisboa, Penta Hotel.

Organização: Unidade de Reumatologia

(Prof. Viana de Queiróz). Hospital se Sta Maria.

Secretariado: Boehringer-Ingelheim

Tel.: 01. 313 5326. Fax: 01. 3135303.

Temas:

- Artrite Reumatóide
- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerodermia
- Vasculites
- Espondilartropatias seronegativas
- Artrite idiopática juvenil
- Osteoartrose
- Osteoporose
- Fibromialgia
- Fronteiras da Reumatologia

Agenda Internacional

4th WORLD CONGRESS OF THE OSTEOARTHRITIS RESEARCH SOCIETY INTERNATIONAL.

Data: 15 a 18 de Setembro de 1999.

Local: Viena. Áustria.

Organização: OARSI

Secretariado: OARSI. FAX: 00.1.202. 857 1115

email: oarsi@dc.sba.com

6th EULAR POSTGRADUATE COURSE IN RHEUMATOLOGY.

Data: 24 de Setembro a 3 de Outubro de 1999.

Local: Kerkrade. Holanda.

Organização: EULAR Secretariat.

Secretariado: EULAR Secretariat.

Fax: 00.41.1.383

email: eular@bluewin.ch

BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY ADVANCED COURSE

Data: 6 a 8 de Outubro de 1999.

Local: Edinburgh. Escócia.

Organização: British Society for Rheumatology

Secretariado: BSR. Fax: 00. 44. 171. 242 3277

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY MEETING.

Data: 13 a 17 de Novembro de 1999.

Local: Boston. E.U.A.

Organização: American College of Rheumatology

Secretariado: Fax: 00.1.404. 633 1870.

12º CONGRESSO FRANCÊS DE REUMATOLOGIA

Data: 22 a 24 de Novembro de 1999

Local: CNIT. La Défense. Paris

Organização: Société Française de Rhumatologie

Secretariado: Fax: 00.33.1.45.863359.

e-mail: s.f.rhum@wanadoo.fr

Normas de Publicação

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

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

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

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

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

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

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados para:
Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

a) *Página título* (pág. 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 telefones do autor responsável pela correspondência e contactos com os editores; título breve para rodapé.

b) *Resumo* (pág. 2)

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* (pág. 2)

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

d) *Texto* (pág. 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, inclusivé, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página título.

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

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

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 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. Devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1.º autor, o título breve do artigo e a indicação da parte superior da figura.

O total de quadros e figuras não deve ultrapassar os 8 para os artigos originais e os 4 para os casos clínicos. As figuras coloridas ou os quadros e figuras em excesso dos referidos poderão ser aceites para publicação, mas a expensas dos autores.

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

As provas tipográficas serão 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: De cada artigo serão enviadas 20 separatas gratuitas aos autores. Caso desejem mais separatas os autores podem solicitá-las, a suas expensas, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:
Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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 ou 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 e interesses do copyright do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data _____

Nome (maiúsculas) _____

Assinatura _____

Instructions to Authors

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

The articles can be written in portuguese or in english.

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

The acceptance of the articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be: a) accepted without changes; b) Accepted after modifications suggested by the board; c) refused.

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

All manuscripts must be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa
R. D. Estefânia, 177 - 1º D
1000-154 Lisboa - Portugal

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

Text should be typed double-spaced on only one side of A4 size paper sheets with 1-inch margins. All pages must be sequentially numbered. Manuscripts, tables and figures must be submitted in triplicate.

Manuscripts should be organized as explained below:

a) Title page (page 1)

Title; authors' 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.

b) Abstract (page 2)

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

c) Keywords (page 2)

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

d) Text (page 3 and following pages)

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

From the second page on all pages should have a sort 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 6 and add et al.

References of unpublished work or 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, 1993: 177-178.

Book

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

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

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

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

The total of figures should not exceed 8 for original articles and 4 for case reports. Coloured illustrations or excess figures may be published with costs charged to the author.

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

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important and actual issues or comments 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 can not exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent 20 offprints free of charge. Additional offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

CARTIVIX[®]

DIACEREÍNA

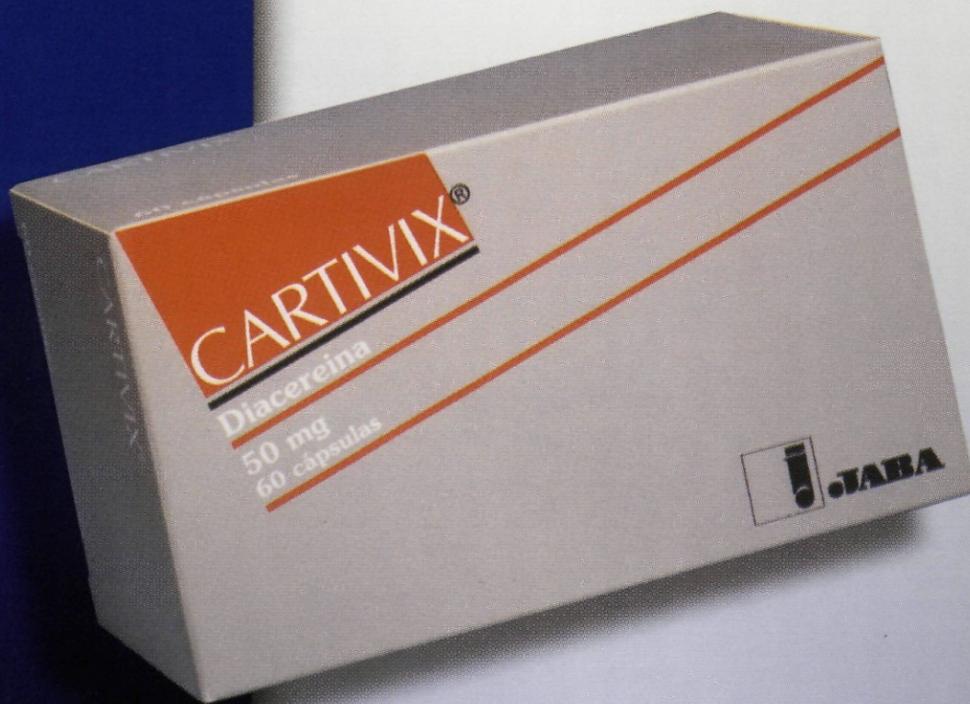


Inibição da Interleuquina 1

Diminuição da destruição da cartilagem

Estimulação da síntese do colagénio e proteoglicanos

Inibição dos radicais livres



REFLEXO DE UMA NOVA LUZ NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE



CARTIVIX[®]
Diacereína

EMBALAGEM

P.V.P.

Cartivix 50 mg X 20 cáps. 2.772\$00

Cartivix 50 mg X 60 cáps. 7.069\$00

1. DESIGNAÇÃO COMERCIAL DO MEDICAMENTO CARTIVIX. 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Uma cápsula contém: Diacereína 50,0 mg. A diacereína é a forma acetilada do ácido carboxílico di-hidroxi-antraquinona de refina. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas. **4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** **4.1 Indicações terapêuticas** Tratamento das doenças articulares degenerativas (osteoartrose). **4.2 Posologia e modo de administração** Adultos: 1 cápsula de 50 mg de CARTIVIX, 2x/dia, por via oral, de manhã e à noite, após as refeições. A diacereína é um fármaco sintomático de acção lenta, recomendado no tratamento da osteoartrose. Devido ao seu lento início de acção, o efeito analgésico é observado normalmente ao fim de 30 a 45 dias de tratamento. Deste modo, o produto deve ser administrado diariamente, durante um período mínimo de um mês até que se observem os primeiros efeitos benéficos. A duração máxima do tratamento, sem interrupções, na maior parte dos ensaios clínicos até agora realizados, foi de 6 meses. Deste modo o tratamento ininterrupto para além de 6 meses deve ser cuidadosamente controlado. Os estudos farmacocinéticos efectuados nos doentes idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática, não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos, pelo que não é necessário proceder a qualquer ajustamento da dose recomendada. Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose recomendada deverá ser reduzida para 50 mg/dia. **4.3 Contra-indicações** Hipersensibilidade à diacereína ou às substâncias de estrutura idêntica (antraquinonas). **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização** A diacereína apenas deve ser administrada em adultos, dada a inexistência de estudos clínicos em crianças. **4.5 Interação medicamentosa e outras formas de interação** Anticídios de acção local, administrados em simultâneo ou 1 hora após a administração da diacereína, reduzem significativamente a quantidade de refina circulante. Não se observou qualquer interacção relacionada com a ligação da refina (metabolito activo da diacereína) às proteínas, na presença de varfarina, paracetamol, fé, salicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenac, fenbufeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, valproato de sódio, fenitofina, tolbutamida, glibenclamida ou cloropropanida. A administração concomitante de diacereína e de antagonistas dos receptores da histamina H₂ não altera significativamente os parâmetros farmacocinéticos da refina no plasma e na urina. **4.6 Gravidez e aleitamento** Gravidez: Um estudo em ratos demonstrou um atraso na ossificação embrionária devido a um efeito tóxico materno, em doses elevadas (50-100 mg/kg/dia). Uma vez que não há dados disponíveis no ser humano, recomenda-se não administrar diacereína durante a gravidez. Lactação: Recomenda-se não administrar este produto durante a lactação devido à passagem, em percentagem mínima, dos derivados da antraquinona para o leite materno. Este facto é demonstrado pela bibliografia relevante. **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas** Não se conhece relativamente à diacereína qualquer efeito sedativo que prejudique a capacidade para conduzir veículos ou trabalhar com máquinas. **4.8 Efeitos secundários** **4.8.1** Devido às características químicas da diacereína poderá ocorrer um efeito laxante, sob a forma de fezes moles e aumento da frequência dos movimentos peristálticos. No entanto, estes efeitos foram bem tolerados na maioria dos casos, e tendem a desaparecer ao fim de 2 a 3 semanas de tratamento. Outros efeitos secundários observados com menor frequência: forte coloração da urina, gastralgia, meteorismo e diarreia. Num número reduzido de casos, observaram-se cefaleias e prurido. Comparativamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) a diacereína não demonstrou qualquer potencial ulcerogénico para o tracto gastrointestinal. **4.8.2 Toxicologia, resultados dos estudos de toxicidade em administração repetida** Os estudos de toxicidade realizados após administração repetida do fármaco, demonstraram um efeito laxante, sendo esse o principal efeito secundário. No cão, com doses orais de 60 mg/kg/dia, não foi observada qualquer toxicidade específica no órgão-alvo. **4.9 Sobredosagem** **4.9.1** Em caso de sobredosagem, poderá ocorrer diarreia intensa. Como medida imediata, recomenda-se a substituição electrolítica. **4.9.2 Toxicidade aguda em animais** A administração oral de doses até 2000 mg/kg não causaram letalidade nos ratos nem nos ratinhos. O principal sintoma observado foi a diarreia. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS** A diacereína, pró-fármaco da refina, demonstrou uma actividade inibidora dos sintomas agudos e crónicos de inflamação numa série de ensaios específicos, sem provocar efeitos secundários significativos. **5.1 Propriedades farmacodinâmicas** Para além do seu comprovado efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético, o produto tem também efeitos benéficos na diferenciação celular e dos tecidos envolvidos nas doenças articulares. A síntese endógena das prostaglandinas não é antagonizada. Em modelos in vitro, a diacereína demonstrou inibir a produção e libertação de enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigénio e linfocinas (por exemplo, interleucina 1), que são responsáveis pela deterioração da cartilagem articular. A diacereína estimula a síntese do colagénio e dos proteoglicanos, que são os principais componentes da matriz cartilágnea. Em modelos animais de artropatia crónica, o tratamento com diacereína reduziu os sinais e sintomas patológicos, tendo mesmo evitado a evolução da destruição sinovial e articular. **5.2 Propriedades farmacocinéticas** **5.2.1 Farmacocinética pré-clínica** Realizaram-se estudos farmacocinético-metabólicos com diacetilrefina ¹⁴C (diacereína) ou com refina C¹⁴, em ratinhos, ratos, cobaias, coelhos e cães. O grau de absorção nas diferentes espécies foi de 50 a 100% da dose administrada. Nos ratos, observou-se um efeito de primeira passagem, associado à circulação enterohepática, que foi igualmente óbvio nas restantes espécies testadas. A administração oral repetida não influenciou os parâmetros farmacocinéticos. Estudos de distribuição em órgãos demonstraram elevadas concentrações no principal órgão de excreção, o rim, e valores de concentração muito baixos no cérebro. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 80 a 90% (metabolitos) e de 99% (refina). Os estudos realizados sobre o metabolismo demonstraram que a diacereína pode ser considerada como um pró-fármaco, dado que, na maioria das amostras de plasma e em todas as amostras de urina, não foi possível a sua identificação. A diacereína é muito rapidamente metabolizada em refina e em conjugados de refina - sobretudo pré-sistemicamente - diferindo quantitativamente de espécie para espécie. Numa espécie animal toxicologicamente sensível, foi detectado um metabolito adicional, até agora não identificado, e que não foi detectado no ratinho, no cão, ou no homem. **5.2.2 Farmacocinética clínica** Os níveis plasmáticos mais elevados (C_{max}), obtidos na sequência da administração de uma única dose de 50 mg de diacereína foram de 4 a 5 µg/ml de refina livre. Na concentração de pico, é igualmente detectada refina adicional, numa percentagem ≤ 10%, sob a forma de metabolitos conjugados (fase II). Apenas em amostragens posteriores à de C_{max}, se observou um ligeiro aumento da taxa de refina conjugada/não conjugada no plasma. Valores t_{max} correspondentes (tempo em que ocorre a concentração plasmática mais elevada) são observados 1,8 a 2,0 horas pós-administração da dose, no voluntário em jejum. A administração concomitante de uma refeição padrão faz desviar C_{max} para valores mais baixos e t_{max} para valores mais elevados, provocando uma biodisponibilidade 13% mais elevada que a estimada a partir da alteração da AUC. As semividas de eliminação plasmática (t_{1/2}) são de 3,3 horas e de 6 a 8 horas, respectivamente para as fases de distribuição rápida e de eliminação terminal, mais lenta. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio plasmático (steady-state), V_{ss}/F, determinado a partir da constante de velocidade λ, desse processo terminal e a depuração total Cl_{tot}/F (média: 27,8 ml/min), em que F é a velocidade de absorção, foi de aproximadamente 17,1 litros, em conformidade com uma ligação forte e total da refina às proteínas plasmáticas. A diacereína quando administrada por via oral em doses de 50-100 mg, aproximadamente 50 a 60% da dose total é excretada por via renal, sob a forma de refina e conjugados de refina (glucuronido e sulfato), predominando, no entanto, a percentagem de conjugados (> 90%). Nas fezes são apenas recuperadas quantidades diminutas de refina (aprox. 0,4%), sob a forma de refina livre ou conjugados, num período de 3 dias. A excreção fecal, incluindo os produtos resultantes do metabolismo bacteriano, representa aproximadamente 35% da dose administrada, conforme avaliado por técnicas radioquímicas, o que leva a um equilíbrio ponderal médio quase total, de cerca de 90%. Nos doentes com insuficiência hepática moderada a grave, não foi observada qualquer alteração significativa dos parâmetros farmacocinéticos da refina, comparativamente aos voluntários saudáveis, pelo que não é necessário alterar o esquema posológico. No entanto, na insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), observa-se um aumento significativo da AUC e da semivida terminal, assim como uma diminuição da depuração renal da refina, o que requer uma redução de 50% da dose administrada. Comparando doentes idosos a um grupo de controlo composto por voluntários saudáveis (com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos), observou-se um aumento não significativo da AUC, em função da idade, assim como um prolongamento da semivida plasmática terminal da refina livre, pelo que não se torna necessário proceder ao ajustamento da dose nos doentes idosos. **5.3 Dados de segurança pré-clínica** A excepção de um efeito laxante, não foi detectada nos animais de laboratório qualquer toxicidade específica do órgão-alvo, tanto na sequência da administração de uma dose única do fármaco, como de um tratamento prolongado. Os testes de genotoxicidade, realizados in vitro e in vivo, revelaram resultados negativos. Nos estudos de longo prazo realizados com roedores, a diacereína não revelou qualquer potencial carcinogénico. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS** **6.1 Lista de excipientes** Contido nas cápsulas: Lactose IH₂O, Croscarmellose sódica, Polividona, Dióxido de sílica coloidal, Estearato de magnésio. **Involúcro das cápsulas:** Gelatina, Água purificada, Amarelo de quinolina, Carmim de indigo, Dióxido de titânio. **6.2 Incompatibilidades** Não significativas. **6.3 Prazo de validade** O prazo de validade para o medicamento na embalagem de comercialização é de 4 anos. **6.4 Precauções especiais de conservação** Nenhunas. **6.5 Composição e conteúdo da embalagem** A embalagem primária é constituída por blisters de PVC (0,250 mm), selados com película de alumínio (0,020 mm) do lado de onde se retiram as cápsulas. Os blisters estão embalados em caixas de cartão contendo 20, 30 ou 60 cápsulas. **7. DETENTOR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Jaba Farmacéutica, S.A. Apartado 165 - Abrunheira 2710 - Sintra. **8. NÚMERO(S) DE REGISTO** 20 cápsulas - 2522993, 30 cápsulas - 2688596, 60 cápsulas - 2523090 **9. DATA DA AIM** 4 de Agosto de 1997. **10. DATA DA REVISÃO (parcial) DO TEXTO** Abril de 1998.

Movalis®

meloxicam

O NOVO ANTI-INFLAMATÓRIO QUE TANTO FAZ EFEITO
NO DOENTE COMO NO MÉDICO.



PARA O DOENTE
O EFEITO É IMEDIATO



E PARA O MÉDICO
O EFEITO É PROLONGADO

Porque quando vê bons resultados
nos doentes, a satisfação de
um médico nunca mais acaba.

Porque é muito eficaz no
tratamento da dor e inflamação.

Porque tem significativamente
menos efeitos indesejáveis
gastrointestinais devido à sua
selectividade à COX-2.

Porque a sua eficácia e superior
segurança foram comprovadas
em ensaios clínicos que envolveram
mais de 20.000 doentes.

Porque só é necessário tomar
um comprimido por dia.

Porque é comercializado
em mais de 50 países.

E porque tem uma relação
custo/benefício muito competitiva.



 Boehringer
Ingelheim

Movalis®
meloxicam

O anti-inflamatório
que actua no sítio certo.