

**Vol. XXIV**  
**Nº 94 • Setembro/Outubro 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

• **Artigo Original**

- Ecografia do Aparelho Locomotor: Experiência duma Unidade de Reumatologia  
Fernando Saraiva, Álvaro Rosa, Helena Canhão, J. Bravo Pimentão e M.Viana Queiroz ..... 7

• **Caso Clínico**

- Macrodistrofia Lipomatosa: Uma Doença Rara com Manifestações Reumatológicas  
Paulo Clemente Coelho..... 15

• **Artigo de Revisão**

- Terapêutica das Artrites Idiopáticas Juvenis: O Presente e o Futuro  
Maria Odete Hilário..... 19

• **Reumatologia em Medicina Familiar**

- Exames Laboratoriais Comuns em Reumatologia: Modo de Usar.  
Luís Sousa Inês ..... 27

- Uso de Vitamina B12 em Alta Dose no Tratamento da Lombalgia:  
Que Demonstração de Eficácia?  
Helena Canhão. .... 36

- **Agenda Nacional** ..... 39

- **Agenda Internacional** ..... 39

- **Normas de Publicação** ..... 41

# 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, 1º 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.: 21 849 89 55 • Fax: 21 849 44 05



## Contents

### • Original Papers

Ultrasonography of the Locomotor System: Experience of a Rheumatology Unit.

Fernando Saraiva, Álvaro Rosa, Helena Canhão, J. Bravo Pimentão e M.Viana Queiroz .....

7

#### ABSTRACT

*Objectives:* the aim of this study was to evaluate a cohort of patients who did at least one musculoskeletal ultrasound, focusing on body regions interested, clinical and ultrasound diagnosis and on the contribution of this imaging technique to final diagnosis. *Patients and Methods:* 429 sonograms were analyzed; 342 (79.7%), were done in women and 87 (20.3%) in men. Patients mean age was  $53.53 \pm 14.17$  (12-85) years. *Results:* the most frequent clinical diagnosis were supraspinatus tendinitis (93 cases), bicipital tendinitis (43 cases) and impingement syndrome (31 cases), at the shoulder; Baker's cyst (50 cases), synovitis (17 cases) and bursitis (14 cases), at the knee; tenosynovitis (15 cases), at the ankle. The most frequent sonographic diagnoses were: rotator cuff tears (90 cases), impingement syndrome (89 cases), supraspinatus tendinitis (84 cases), bicipital tendinitis (37 cases) and subscapularis bursitis (36 cases), at the shoulder; synovitis (45 cases), bursitis (30 cases) and Baker's cyst (27 cases), at the knee; bursitis (15 cases) and tenosynovitis (13 cases) at the ankle. *Conclusions:* clinical diagnosis of rotator cuff tears, impingement syndrome, subscapularis bursitis and synovitis at the shoulder, bursitis and synovitis at the knee and tenosynovitis at the ankle were underdone. Clinical diagnosis of Baker's cyst was overdone. Considered altogether the results emphasize the great dissociation between clinical and ultrasonographic diagnosis at the shoulder and even when coincident, ultrasound added other meaningful diagnostic data.

**KEY-WORDS:** ultrasound and rheumatology; musculoskeletal ultrasonography; soft tissue ultrasonography

### • Clinical Case.

Macrodystrophia Lipomatosa. A Rare Disease with Rheumatological Manifestations.

Paulo Clemente Coelho. ....

15

#### ABSTRACT.

A 32 old woman with a diagnosis of macrodystrophia lipomatosa (third finger of the right hand) associated with a carpal tunnel syndrome is presented. Macrodystrophia lipomatosa is a rare form of localized gigantism characterised by an abnormal overgrowth of the mesenchymal elements of one or more digits. To the rheumatologist this disease has interest due the possibility of musculoskeletal complications, namely, compression of the neurovascular structures and local degenerative articular disease.



- **Reviews**

Treatment of Idiopathic Juvenile Arthritis: Present and Future. Maria Odete Hilário.....	19
---	----

- **Reumatology in Family Medicine**

Common Tests in Rheumatology: "User Instructions". Luís Sousa Inês.....	27
--	----

**ABSTRACT**

History and physical examination is the cornerstone of evaluating patients with rheumatic disease. However, laboratory testing has an important auxiliary role on diagnosis as well as on disease activity and therapeutic response monitoring. Unfortunately, laboratory tests are sometimes misapplied and misinterpreted.

In this revision is discussed a strategy for the use and correct interpretation of common laboratory tests in rheumatology.

High Dose Vitamin B12 in the Treatment of Low Back Pain: What is the Evidence? Helena Canhão.....	36
--	----

- **National Agenda** ..... 39
- **International Agenda** ..... 39
- **Instructions to Authors** ..... 43



# Nimed<sup>®</sup>

(nimesulide)

COX-2

1<sup>o</sup> inibidor selectivo da COX-2<sup>(1)</sup>

a prática clínica  
confirma  
a segurança

segurança



confiança

Entre 1994 e 1998:

- Em Portugal  
**17,5 milhões de tratamentos** <sup>(3)</sup>
- Em 33 outros Países  
**160 milhões de tratamentos** <sup>(3)</sup>

reforça a relação  
médico/doente



Referências:

(1) Rabasseda, Drugs of Today vol. 33, Suppl.I, 1997.

(2) Famaey JP, Nadekerckhove K, Geczy J, Bruhwylter J. A large, open-label trial of nimesulide in patients with osteoarticular conditions treated in a general practice setting. *Current Therapeutic Research* 1998; 59 (7): 467-482.

(3) Data on File

 **RHÔNE-POULENC**

Rhône-Poulenc Rorer

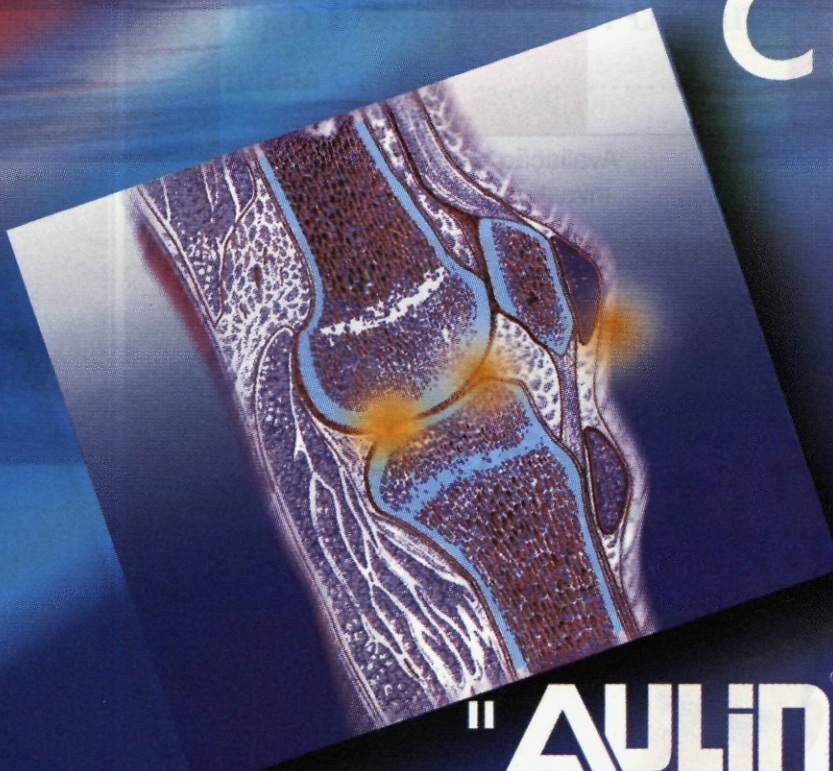
Rhône-Poulenc Rorer, Lda. Contribuinte n.º 500 162 093. Capital Social 48 000 000\$00. Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Lisboa sob o n.º 6568. Sede: Centro Empresarial Torres de Lisboa, Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B. 1600 - 209 LISBOA.



# AULIN®

nimesulide

## PATOLOGIA INFLAMATÓRIA CRÓNICA



**Osteoartrose e outras artropatias**

"AULIN inibe a formação e libertação dos RLO e actua selectivamente, inibindo a COX-2"

Rabasseda, X.: Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor anti-inflammatory drug; Drugs of Today, Vol 32, Suppl. D, 1996

**DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA: AULIN COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém: Princípio Activo: Nimesulide 100 mg. Excipientes: Dicalcyl Sulfato de Sódio 1,50 mg; Hidroxipropilcelulose 0,80 mg; Lactose 153,70 mg; Amido glicolado de sódio 35,00mg; Colatoze microcristalina 100,00 mg; Óleo vegetal hidrogenado 8,00 mg; Estearato de magnésio 1,00 mg.  
**FORMA FARMACÉUTICA E VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Comprimidos dosados a 100 mg de Nimesulide, para administração oral.  
**Propriedades farmacológicas:** O AULIN é uma nova molécula não esteroide com uma acção anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O seu princípio activo (Nimesulide) integra um grupo funcional sulfonamídico que o diferencia da maior parte dos fármacos anti-inflamatórios actuais dotados de grupos carboxílico ou enólico. O AULIN actua sobre os mecanismos-chave do processo inflamatório ao inibir parcialmente a ciclooxigenase (sem efeito sobre a síntese das prostaglandinas gástricas PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, com significado citoprotector). A estrutura química de AULIN indica um mecanismo de tipo "scavenger", através do qual o fármaco neutraliza a formação de radicais livres de Oxigénio produzidos ao nível da cascata do ácido araquidónico e libertados em grande quantidade na origem do processo inflamatório por numerosos tipos de células (granulócitos, neutrófilos, macrófagos). O mecanismo de acção de AULIN confere à molécula um melhor perfil terapêutico em comparação com fármacos anti-inflamatórios conhecidos unicamente como inibidores da síntese das prostaglandinas. O princípio activo de AULIN é absorvido quase completamente através do tracto gastrointestinal em curto espaço de tempo. Após a administração oral de AULIN as concentrações plasmáticas máximas são atingidas ao fim de 1/2 hora e a sua acção mantém-se durante cerca de 6 a 8 horas. Depois de uma dose oral única de 100, 200 e 300 mg, as concentrações plasmáticas máximas oscilam por 1,7 a 2,3 mcg/ml, 2 a 9 mcg/ml e 5 a 10 mcg/ml respectivamente. O volume médio aparente de distribuição é de 312,2 a 328,2 mL/kg. A semi-vida plasmática de eliminação oscila entre 3,41 e 3,61 horas. A percentagem de ligação às proteínas plasmáticas é elevada (> 96%) e directamente proporcional à concentração plasmática. AULIN é metabolizado no fígado sendo o 4-hidroxi-nimesulide o principal e único metabolito. AULIN é eliminado em maiores quantidades pela urina como fármaco biotransformado e o restante pelas fezes: 98% da dosagem administrada é eliminada nas 24 horas sem dar lugar a fenómenos de acumulação, mesmo em tratamento prolongado.  
**INDICAÇÕES CLÍNICAS:** Indicações terapêuticas: ORL: Rinite, Sinusite, Otite, Faringite, Laringite, Amigdalite. Urologia: Cistite, Ureíte, Prostatite, Orquite, Epididite. Ginecologia: Endometrite, Anexite, Salpingite, Inflamação pélvica. Febreologia: Febre, Tromboflebite. Úlcera varicosa, Síndrome varicosa, Síndrome hemorroidal. Cirurgia/Traumatologia: Feridas cirúrgicas e contusas, sub-luxação, luxação.

**Estomatologia:** Exatracção dentária, Estomatite, Fleimão, Abscesso dentário. **Contra Indicações:** Não deve ser utilizado em situações de hipersensibilidade individual ao produto AULIN, e não deve ser administrado a indivíduos com hemorragia gastrointestinal em actividade ou úlcera gastroduodenal em fase activa. **Efeitos Indesejáveis:** Normalmente nas doses recomendadas o AULIN é bem tolerado. Ocasionalmente podem observar-se efeitos secundários de carácter transitório como pirose, náusea e gastralgia, embora de fraca intensidade, sendo rara a necessidade de suspender o tratamento. A semelhança de outros anti-inflamatórios não esteroideais, AULIN raramente pode provocar reacções cutâneas de tipo alérgico, vertigens, sonolência, ulceração péptica e/ou hemorragia gastrointestinal. **Precauções Particulares de Emprego:** Como todos os medicamentos muito activos, AULIN deve ser utilizado com precaução em doentes com anamnése de doença hemorrágica, em doentes com afecções do tracto gastrointestinal superior e em indivíduos sujeitos a tratamentos com anticoagulantes ou inibidores de agregação plaquetária. Devem igualmente permanecer sob controlo doentes a quem estejam a ser administradas substâncias de baixa tolerabilidade gástrica. Nos doentes com insuficiência renal é necessário reduzir a posologia em relação aos valores do filtrado glomerular pois o fármaco é eliminado em maior quantidade pela via renal. Após sinais de alteração ocular em outros anti-inflamatórios não esteroideais e ao verificarem-se distúrbios da visão deverá ser interrompido o tratamento e praticar um exame oftalmológico. **Utilização em caso de gravidez e de aleitamento:** Embora AULIN não tenha evidenciado toxicidade embrionária como para todos os fármacos não se aconselha o seu uso durante a gravidez. De momento, não se poderá afirmar se o fármaco é excretado no leite materno, pelo que não é recomendado o seu uso durante a lactação. **Interações Medicamentosas:** Não descritas. **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** A posologia recomendada é de 50-100 mg de AULIN 2 vezes ao dia, podendo esta dosagem ser aumentada para 200 mg 2 vezes ao dia, consoante a gravidade dos sintomas e a resposta do doente. **Sobredosagem:** Não descritas. **Cuidados especiais:** Não descritos. Efeitos na capacidade de conduzir: Não descritos. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS:** Incompatibilidades: Não descritas. Estabilidade: 5 anos se for conservado à temperatura normal, e ao abrigo da luz e da humidade. Acondicionamento: Deve ser acondicionado em blisters de PVC250 + PVDC48 Ambré, ALU20 Duro Bih + PVDC20. **Títular da autorização de lançamento no mercado:** Helsinn Produtos Farmacéuticos, SA - Quinta dos Palhas - Rua João Chagas, 53 Piso 3 - 1485 ALGÉS.



AULIN	P.V.P.:	REGIME GERAL		REGIME ESPECIAL		C.M.T.D.:
		P. Estado:	P. Utente:	P. Estado:	P. Utente:	
20 comp. x 100 mg:	2 456\$00	1 719\$00	737\$00	2 088\$00	368\$00	246\$00
60 comp. x 100 mg:	6 166\$00	4 316\$00	1 850\$00	5 241\$00	925\$00	205\$00
20 cart. x 100 mg:	2 084\$00	1 459\$00	625\$00	1 771\$00	313\$00	208\$00
10 sup. x 200 mg:	1 601\$00	1 121\$00	480\$00	1 361\$00	240\$00	320\$00

**HELSINN**



# Ecografia do Aparelho Locomotor: Experiência numa Unidade de Reumatologia

Fernando Saraiva<sup>1</sup>, Álvaro Rosa<sup>2</sup>, Helena Canhão<sup>3</sup>, J. Bravo Pimentão<sup>4</sup> e M.Viana Queiroz<sup>5</sup>

### RESUMO

*Objectivos:* caracterizar uma população de doentes a quem foi pedida pelo menos uma ecografia do aparelho locomotor e estudá-la no que respeita às regiões corporais interessadas, ao diagnóstico clínico e ecográfico e apreciar o contributo deste meio imagiológico para o diagnóstico final.

*Material e Métodos:* foram analisadas 429 ecografias; 342 (79.7%) foram efectuadas em doentes do sexo feminino e 87 (20.3%) em doentes do sexo masculino. A idade média dos doentes era de 53.53±14.17 (12-85) anos.

*Resultados:* os diagnósticos clínicos mais frequentes foram: tendinite do supra-espinhoso (93 casos), tendinite bicipital (43 casos) e síndrome de encarceração da coifa (31 casos), ao nível do ombro; quisto de Baker (50 casos), hidrartrose/sinovite (17 casos) e bursite (14 casos), ao nível do joelho; tendinite/tenossinovite (15 casos), ao nível do tornozelo. Os diagnósticos ecográficos mais frequentes foram: ruptura tendinosa (90 casos), síndrome de encarceração da coifa (89 casos), tendinite do supra-espinhoso (84 casos), tendinite bicipital (37 casos) e bursite sub-acrómio-deltaideia (36 casos), ao nível do ombro; hidrartrose/sinovite (45 casos), bursite (30 casos) e quisto de Baker (27 casos), ao nível do joelho; bursite (15 casos) e tendinite/tenossinovite (13 casos), ao nível do tornozelo.

*Conclusões:* os diagnósticos clínicos de ruptura tendinosa, síndrome de encarceração da coifa, bursite sub-acrómio-deltaideia e hidrartrose/sinovite ao nível do ombro, os diagnósticos clínicos de bursite e de hidrartrose/sinovite ao nível do joelho e os diagnósticos clínicos de tendinite/tenossinovite ao nível do tornozelo, foram efectuados por defeito. O diagnóstico clínico de quisto de Baker foi efectuado em excesso. Considerados os resultados na globalidade, salienta-se a grande dissociação entre os diagnósticos clínico e ecográfico ao nível do ombro e, mesmo quando coincidentes, a ecografia frequentemente adicionou outros dados diagnósticos relevantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** ecografia em Reumatologia; ecografia do aparelho locomotor; ecografia musculoesquelética

### Introdução

A ecografia do aparelho locomotor (EAL) é um meio imagiológico incruento, destituído de efeitos adversos ou de contra-indicações, acessível e de baixo custo e que, se necessário, pode ser levado à cabeceira do doente.

A EAL é útil no estudo da patologia tendinosa, muscular e das bolsas serosas, na identificação e caracterização de quistos sinoviais, no estudo da patologia articular e também em determinadas pato-

logias dos ossos, nervos e da pele e tecido celular sub-cutâneo. Tem ainda interesse na identificação e caracterização de lesões ocupando espaço e na realização de infiltrações, punções e biópsias guiadas<sup>1,2</sup>.

O objectivo do presente trabalho foi o de caracterizar uma população de doentes a quem foi pedida pelo menos uma EAL e estudá-la no que respeita às regiões corporais interessadas, ao diagnóstico clínico e ecográfico e apreciar o contributo deste meio imagiológico para o diagnóstico final das patologias avaliadas.

1 - Assistente Hospitalar de Reumatologia

2 - Assistente Eventual de Reumatologia

3 - Interno do Complementar de Reumatologia

4 - Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia

5 - Chefe de Serviço de Reumatologia. Professor Agregado de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria



## Material e Métodos

Entre Novembro de 1994 e Dezembro de 1997 efectuaram-se 451 EAL, em tempo real, na Consulta Externa da Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital Universitário de Santa Maria. Utilizou-se um ecógrafo de marca Sigma, equipado com uma sonda linear electrónica de 7.5 MHz.

As ecografias foram solicitadas pelos reumatologistas da referida consulta para confirmação de determinada suspeita diagnóstica (explicitada como tal, no formulário de requisição do exame complementar), ou para enquadramento de determinado síndrome doloroso regional (explicitado como "omalgia", por exemplo).

Foram revistos os registos das ecografias efectuadas. Para cada ecografia realizada registou-se a idade e o sexo do doente, a região corporal interessada, o diagnóstico clínico suspeitado ou a confirmar, o diagnóstico ecográfico e o contributo da ecografia para o diagnóstico: infirmação, confirmação ou complementação do diagnóstico clínico.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de tendinite/tenossinovite, na presença das seguintes alterações: aumento da espessura e diminuição da ecogenicidade tendinosa; área anecogénica ou hipocogénica circundando o tendão, no caso das tenossinovites<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Critérios como heterogeneidades focais intra-tendinosas, hesitação na contracção ou hiperecogenicidade da gordura péri-tendinosa não foram admitidos por terem sido considerados pouco sensíveis ou pouco específicos pelos autores.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de ruptura tendinosa, na presença das seguintes alterações<sup>1,2,7,8,9,10</sup>: atrofia focal, atrofia difusa ou ausência completa do tendão; bolsa sub-acrómio-delhoideia distendida comunicando com a articulação; irregularidade do contorno tendinoso. Critérios como aumento focal da ecogenicidade, ou zona hipocogénica associada a diminuição da contracção não foram admitidos por terem sido considerados pouco sensíveis ou pouco específicos pelos autores.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de conflito coraco-acromial (síndrome de encarceração) da coifa, na presença da seguinte alteração:<sup>1,11</sup> redução da distância troquíter-ligamento coraco-acromial ao passar-se da abdução neutra para a abdução activa a 90°. Critérios como "hesitação ou prisão" da coifa sob o arco coraco-acromial durante a abdução activa, ou acumulação progressiva de líquido na bolsa sub-acrómio-delhoideia no decurso do mesmo movimento não foram admitidos por terem sido considerados pouco sensíveis ou pouco específicos pelos autores.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de bursite

na presença da seguinte alteração:<sup>1,2</sup> cavidade hipocogénica achatada ou saculiforme, de espessura superior a 2mm.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de quisto sinovial (inclui quisto de Baker), na presença das seguintes alterações:<sup>1,2,12,13,14</sup> estrutura de lúmen anecogénico, com boa delimitação da parede e comunicando com a cavidade articular por pequeno ducto.

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de hidrartrose/sinovite, na presença das seguintes alterações:<sup>1,2,15,16,17</sup> distensão da cápsula articular por área anecogénica contígua (líquido intra-articular); distensão e preenchimento da bolsa supra-patelar por formação hipocogénica ou anecogénica (joelho).

Foi efectuado o diagnóstico ecográfico de neurinoma de Morton na presença da seguinte alteração:<sup>18</sup> formação hipocogénica, ovóide, localizada no espaço intermetatarsico, imediatamente proximal às cabeças metatarsicas.

Das 451 ecografias registadas excluíram-se do estudo 22, por insuficiência de dados. Das 429 ecografias analisadas, 342 (79.7%), foram efectuadas em doentes do sexo feminino e 87 (20.3%), em doentes do sexo masculino. A idade média dos doentes era de  $53.53 \pm 14.17$  (12-85) anos.

Para a análise estatística dos dados, calculou-se a sensibilidade através da razão verdadeiros positivos (VP)/VP + falsos negativos (FN), a especificidade através da razão verdadeiros negativos (VN)/falsos positivos (FP) + VN e o odds ratio através da razão VPxVN/FPxFN. Ao diagnóstico ecográfico atribuiu-se o valor de "condição patológica efectiva" e ao diagnóstico clínico o valor de "teste". O odds ratio avalia a probabilidade de uma condição patológica efectiva ter um teste positivo, comparativamente com a probabilidade da ausência daquela patologia também ter o teste positivo.

## Resultados

As regiões corporais ecografadas constam do Quadro I. A região mais vezes interessada foi o ombro, com 210 ecografias (49% do total), seguida

QUADRO I	
Regiões Ecografadas	
região	n (%)
ombro	210 (49.0)
joelho	103 (24.0)
tornozelo	28 (6.5)
anca	21 (4.9)
cotovelo	17 (4.0)
pé	15 (3.5)
punho	10 (2.3)
outra	25 (5.8)



QUADRO II Diagnósticos Clínicos							
ombro	joelho	tornozelo	anca	cotovelo	pé	punho	outros
tse - 93	qb - 50	t/ts - 15	gt - 11	tend - 8	nm - 8	ts - 8	25
tb - 43	h/s - 17	h/s - 9	bip - 8	h/s - 5	ts - 5	qs - 2	—
sec - 31	bur - 14	bur - 6	h/s - 6	bur - 1		bur - 1	—
rt - 20	tend - 11	—	—	—	—	—	—
bsad - 6	—	—	—	—	—	—	—
h/s - 2	—	—	—	—	—	—	—

legenda: tse - tendinite do supra-espinhoso; tb - tenossinovite da longa porção do bicipite; sec - síndrome de encarceramento da coifa; rt - ruptura tendinosa; bsad - bursite sub-acrómio-deltaoideia; h/s - hidrartrose/sinovite; qb - quisto de Baker; bur - bursite; tend - tendinite; t/ts - tendinite/tenossinovite; gt - grande trocanterite; bip - bursite íleo-pectínea; nm - neurinoma de Morton; ts - tenossinovite; qs - quisto sinovial

QUADRO III Diagnósticos Ecográficos							
ombro	joelho	tornozelo	anca	cotovelo	pé	punho	outros
rt - 90	h/s - 45	bur - 15	gt - 9	tend - 9	nm - 3	ts - 5	25
sec - 89	bur - 30	t/ts - 13	bip - 4	h/s - 5	ts - 2	—	—
tse - 84	qb - 27	h/s - 8	h/s - 3	—	—	—	—
tb - 37	tend - 5	—	—	—	—	—	—
bsad - 36	—	—	—	—	—	—	—

legenda: tse - tendinite do supra-espinhoso; tb - tenossinovite da longa porção do bicipite; sec - síndrome de encarceramento da coifa; rt - ruptura tendinosa; bsad - bursite sub-acrómio-deltaoideia; h/s - hidrartrose/sinovite; qb - quisto de Baker; bur - bursite; tend - tendinite; t/ts - tendinite/tenossinovite; gt - grande trocanterite; bip - bursite íleo-pectínea; nm - neurinoma de Morton; ts - tenossinovite; qs - quisto sinovial

do joelho com 103 ecografias (24% do total). Somadas as ecografias do ombro e do joelho totalizam 313 ecografias, o que corresponde a 73% do total de ecografias efectuadas.

Os diagnósticos clínicos e ecográficos, por região, constam dos quadros II e III, respectivamente.

#### Ombro

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram a ruptura (parcial ou completa), da coifa dos rotadores (90 casos), o conflito coraco-acromial (89 casos), a tendinite do supra-espinhoso (84 casos), a tenossinovite da longa porção do bicipite (37 casos) e a bursite sub-acrómio-deltaoideia (36 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de ruptura tendinosa em 20 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 90 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 16 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 10 destes) e infirmando-o em quatro (Quadro IV).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de conflito coraco-acromial (ou síndrome de encarceramento) da coifa em 31 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 89 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 16 casos (todavia adicionando

QUADRO IV Resultados - Ombro					
	RT	SEC	TSE	TB	BSAD
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	16/90 (17.8%)	16/89 (18%)	43/84 (51.2%)	31/37 (83.8%)	4/36 (11.1%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	16/20 (80%)	16/31 (51.6%)	43/93 (46.2%)	31/43 (72%)	4/6 (66.6%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	10/16 (62.5%)	7/16 (43.8%)	26/43 (60.5%)	16/31 (51.6%)	3/4 (75%)

legenda: RT - ruptura tendinosa; SEC - síndrome de encarceramento da coifa; TSE - tendinite do supra-espinhoso; TB - tenossinovite da longa porção do bicipite; BSAD - bursite sub-acrómio-deltaoideia

do outros dados diagnósticos em 7 destes) e infirmando-o em quinze (Quadro IV).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tendinite do supra-espinhoso em 93 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 84 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 43 casos (todavia



adicionando outros dados diagnósticos em 26 destes) e infirmando-o em cinquenta (Quadro IV).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tenossinovite da longa porção do bicípite em 43 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 37 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 31 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 16 destes) e infirmando-o em doze (Quadro IV).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de bursite sub-acrômio-deltaoideia em 6 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 36 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 4 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 3 destes) e infirmando-o em dois (Quadro IV).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de hidrartrose/sinovite em 2 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 5 vezes, não confirmando o diagnóstico clínico em nenhum caso e infirmando-o em dois.

#### Joelho

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram a hidrartrose/sinovite (45 casos), a bursite (outra que não a bursite suprapatelar, em 30 casos) e o quisto de Baker (27 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de hidrartrose/sinovite em 17 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 45 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 11 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 4 destes) e infirmando-o em seis (Quadro V).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de bursite em 14 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 30 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 7 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 2 destes) e infirmando-o em sete (Quadro V).

QUADRO V				
Resultados - Joelho				
	H/S	BUR	QB	TEND
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	11/45 (24.4%)	7/30 (23.3%)	25/27 (92.6%)	4/5 (80%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	11/17 (64.7%)	7/14 (50%)	25/50 (50%)	4/11 (36.4%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	4/11 (36.4%)	2/7 (28.6%)	13/25 (56%)	1/4 (25%)

legenda: H/S - hidrartrose/sinovite; BUR - bursite; QB - quisto de Baker; TEND - tendinite

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de quisto de Baker em 50 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 27 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 25 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 13 destes) e infirmando-o em vinte e cinco (Quadro V).

Foi colocada clinicamente a hipótese diagnóstica de tendinite (em causa geralmente o diagnóstico de tendinite rotuliana, raramente o de tendinite quadrípital ou de tendinite da região popliteia) em 11 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 5 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 4 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos num destes) e infirmando-o em sete (Quadro V).

#### Tornozelo

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram a bursite (15 casos), a tendinite/tenossinovite (13 casos) e a hidrartrose/sinovite (8 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de bursite em 6 doentes (geralmente bursite peroneal). A ecografia efectuou este diagnóstico 15 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 5 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 3 destes) e infirmando-o em um (Quadro VI).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tendinite/tenossinovite em 15 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 13 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 7 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos num destes) e infirmando-o em oito (Quadro VI).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de hidrartrose/sinovite em 9 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 8 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 7 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 4 destes) e infirmando-o em dois (Quadro VI).

QUADRO VI			
Resultados - Tornozelo			
	BUR	T/TS	H/S
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	5/15 (33.3%)	7/13 (53.8%)	7/8 (87.5%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	5/6 (83.6%)	7/15 (46.7%)	7/9 (77.8%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	3/5 (60%)	1/7 (14.3%)	4/7 (57.1%)

legenda: BUR - bursite; T/TS - tendinite/tenossinovite; H/S - hidrartrose/sinovite



### Anca

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram a grande trocanterite (9 casos), a bursite íleo-pectínea (4 casos) e a hidrartrose/sinovite (3 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de grande trocanterite em 11 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 9 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em igual número de casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 4 destes) e infirmo-o em dois (Quadro VII).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de bursite íleo-pectínea em 8 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 4 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em igual número de casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos em 1 destes) e infirmo-o em quatro (Quadro VII).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de hidrartrose/sinovite em 6 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 3 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em igual número de casos e infirmo-o em três (Quadro VII).

QUADRO VII Resultados - Anca			
	GT	BIP	H/S
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	9/9 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	9/11 (81.8%)	4/8 (50%)	3/6 (50%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	4/9 (44.4%)	1/4 (25%)	0

legenda: GT - grande trocanterite; BIP - bursite íleo-pectínea; H/S - hidrartrose/sinovite

### Cotovelo

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram a tendinite (9 casos) e a hidrartrose/sinovite (5 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tendinite em 8 doentes, correspondendo aquela na totalidade a situações de epicondilite ou de epitrocleíte. A ecografia efectuou o diagnóstico de tendinite 9 vezes, confirmando o diagnóstico clínico na totalidade dos casos e não contribuindo adicionalmente para o diagnóstico final (Quadro VIII).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de hidrartrose/sinovite em 5 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico num número idêntico, con-

firmando o diagnóstico clínico em 4 casos e infirmo-o em um (Quadro VIII).

QUADRO VIII Resultados - Cotovelo		
	TEND	H/S
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	8/9 (88.9%)	4/5 (80%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	8/8 (100%)	4/5 (80%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	0	0

legenda: TEND - tendinite; h/s - hidrartrose/sinovite

### Pé

As patologias mais frequentemente diagnosticadas ecograficamente foram o neurinoma de Morton (3 casos) e a tenossinovite (2 casos).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de metatarsalgia de Morton em 8 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 3 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em igual número de casos e infirmo-o em cinco (Quadro IX).

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tenossinovite em 5 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 2 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em 2 casos (todavia adicionando outros dados diagnósticos num caso) e infirmo-o em três (Quadro IX).

QUADRO IX Resultados - Pé		
	NM	TS
diagnósticos ecográficos suspeitados clinicamente	3/3 (100%)	2/2 (100%)
diagnósticos clínicos confirmados ecograficamente	3/8 (37.5%)	2/5 (40%)
diagnósticos clínicos complementados ecograficamente	0	12 (50%)

legenda: NM - neurinoma de Morton; TS tenossinovite

### Punho

Foi colocada, clinicamente, a hipótese diagnóstica de tenossinovite em 8 doentes. A ecografia efectuou este diagnóstico 5 vezes, confirmando o diagnóstico clínico em igual número de casos e infirmo-o em três. Verificou-se assim que 100% (5/5), dos diagnósticos ecográficos de tenossinovite



foram suspeitados clinicamente, que 62.5% (5/8) dos diagnósticos clínicos foram confirmados ecograficamente e que em nenhum caso a ecografia adicionou outros dados diagnósticos relevantes.

## Discussão

Não encontramos na literatura nenhum estudo com um desenho idêntico ao nosso, pelo que não podemos estabelecer comparações.

Os valores da sensibilidade, da especificidade e do odds ratio apresentados para as várias patologias consideradas, deverão ser entendidos como tendências e não como valores exactos, atendendo a que o estudo não foi prospectivo e, por conseguinte, possivelmente nalguns casos, as manobras de semiologia clínica não foram efectuadas dum forma sistemática. Assim, aqueles valores deverão ser aceites com reserva.

No que respeita ao ombro e à tendinite do supra-espinozoso os resultados deste estudo sugerem que, globalmente, as manobras semiológicas para esta entidade carecem de sensibilidade (51.2%) e de especificidade (60.3%), sendo o odds ratio = 1.59.

Quanto à tenossinovite da longa porção do bicipíte os resultados do presente estudo sugerem que as manobras semiológicas para esta patologia possuem uma boa sensibilidade (83.8%) e uma elevada especificidade (93.1%), sendo o odds ratio = 69.3.

No que respeita à ruptura da coifa dos rotadores os resultados deste estudo sugerem que as manobras semiológicas para esta entidade carecem de sensibilidade (17.8%), mas possuem uma excelente especificidade (96.7%) e um odds ratio = 6.27.

Quanto ao conflito coraco-acromial da coifa dos rotadores (síndrome de encarceramento da coifa), os nossos resultados sugerem que as manobras semiológicas para esta entidade carecem de sensibilidade (18%), mas possuem uma boa especificidade (87.6%) e um odds ratio = 1.55.

No que respeita à bursite sub-acromio-deltaoideia, os resultados deste estudo sugerem que as manobras semiológicas para esta entidade possuem uma muito baixa sensibilidade (11.1%), mas uma elevada especificidade (98.9%) e um odds ratio = 10.75.

Quanto à hidrartrose/sinovite do ombro, os resultados do nosso estudo sugerem que o seu diagnóstico clínico é destituído de sensibilidade (0%), mas possui uma excelente especificidade (99%) e um odds ratio = 8.

No que respeita ao joelho, os resultados do presente estudo revelaram que o diagnóstico clínico de quisto de Baker possui uma elevada sensibilidade (92.6%), mas uma relativamente baixa especificidade (67.1%), sendo o odds ratio = 25.5.

Quanto à hidrartrose/sinovite do joelho os resultados do nosso estudo sugerem que o diagnóstico clínico desta patologia possui uma baixa sensibilidade (24.4%), mas uma boa especificidade (89.7%) e um odds ratio = 2.8.

Quanto à bursite do joelho (pré-patellar ou infra-patellar), os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico desta entidade possui uma baixa sensibilidade (23.3%), uma boa especificidade (90.4%) e um odds ratio = 2.87.

No que respeita à tendinite do joelho os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico clínico desta entidade possui uma boa sensibilidade (80%), uma elevada especificidade (92.9%) e um odds ratio = 52.

No que respeita ao tornozelo os resultados do presente estudo sugerem que o diagnóstico clínico de bursite peroneal possui uma baixa sensibilidade (33.3%), uma elevada especificidade (92.3%) e um odds ratio = 6.

Quanto à tendinite/tenossinovite do tornozelo os nossos resultados sugerem que o diagnóstico clínico de tendinite/tenossinovite do tornozelo possui uma baixa sensibilidade (53.8%) e uma baixa especificidade (46.7%), sendo o odds ratio = 1.02.

Quanto à hidrartrose/sinovite da tíbio-társica os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico clínico de hidrartrose/sinovite da tíbio-társica possui uma boa sensibilidade (87.5%) e especificidade (90%) e um odds ratio = 63.

No que respeita à anca os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico clínico de grande trocanterite possui uma excelente sensibilidade (100%) e uma boa especificidade (83.3%), sendo o odds ratio = 8.

Quanto à bursite íleo-pectínea os resultados do presente estudo sugerem que o diagnóstico clínico desta entidade possui uma excelente sensibilidade (100%), uma razoável especificidade (76.5%) e um odds ratio = 8.

Quanto à hidrartrose/sinovite da anca estes resultados sugerem que o diagnóstico clínico desta entidade possui uma excelente sensibilidade (100%), uma boa especificidade (83.3%) e um odds ratio = 8.

No que respeita ao cotovelo os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico de tendinite possui uma boa sensibilidade (88.9%), uma excelente especificidade (100%) e um odds ratio = 8.

Quanto à hidrartrose/sinovite do cotovelo os nossos resultados sugerem que o diagnóstico clínico desta entidade possui uma boa sensibilidade (80%), uma elevada especificidade (91.7%) e um odds ratio = 44.

No que respeita ao pé, os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico clínico de neurinoma de Morton possui uma excelente sensibilidade (100%), mas uma baixa especificidade (58.3%) e um odds ratio = 8.



Quanto à tenossinovite do pé os nossos resultados sugerem que o diagnóstico clínico desta entidade possui uma excelente sensibilidade (100%), uma razoável especificidade (76.9%) e um odds ratio = 8.

No que respeita ao punho, os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico clínico de tenossinovite do punho possui uma excelente sensibilidade (100%), mas uma baixa especificidade (40%), sendo o odds ratio = 8.

As principais conclusões deste trabalho são as seguintes:

1 - Os síndromas dolorosos regionais que mais vezes levam ao pedido de EAL são os do ombro, certamente porque são frequentes em clínica reumatológica, mas provavelmente também porque suscitam muitas dúvidas em termos de diagnóstico.

2 - Perante um ombro doloroso, a probabilidade de se efectuar um diagnóstico clínico incorrecto é elevada. O referido é particularmente verdadeiro para a ruptura tendinosa, para o síndrome de encarceração da coifa, para a bursite sub-acromio-deltóideia e para a hidrartrose/sinovite, que são claramente sub-diagnosticados. A tendinite do supra-espinhoso e particularmente a tenossinovite da longa porção do bicipite já são mais facilmente diagnosticadas pela clínica, mas a probabilidade de não surgirem isoladamente também é significativa e frequentemente o segundo ou o terceiro diagnósticos concomitantes não são suspeitados pela semiologia reumatológica.

3 - O quisto de Baker é diagnosticado em excesso clinicamente. Curiosamente, a bursite (infra-patelar ou pré-patelar) e particularmente a hidrartrose/sinovite do joelho (presume-se que sejam os casos menos exuberantes), são sub-diagnosticadas semiologicamente. A probabilidade de haver patologia associada ao quisto de Baker, não diagnosticada clinicamente, é significativa.

4 - A probabilidade de não se detectar clinicamente uma tendinite/tenossinovite e particularmente uma bursite (geralmente bursite peroneal), ao nível do tornozelo é elevada, o que se presume corresponda a casos menos exuberantes. O diagnóstico clínico de hidrartrose/sinovite daquela articulação é fiável, mas frequentemente ignora patologia regional concomitante.

É possível que alguns dos resultados deste estudo tenham sido influenciados por certos factores, designadamente: os casos enviados para ecografia

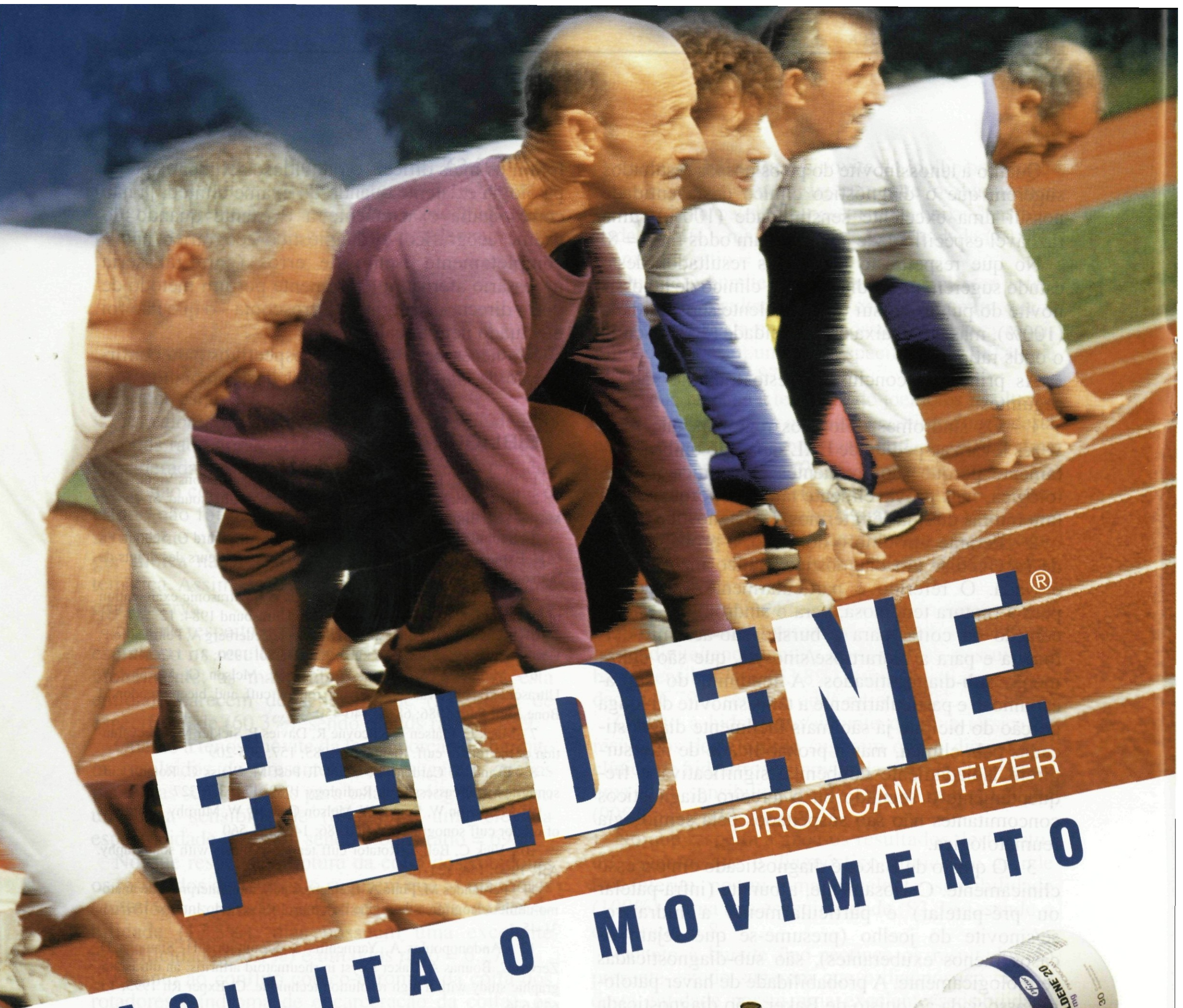
foram os mais difíceis ou duvidosos clinicamente; a patologia existente quando do exame clínico, já não correspondia exactamente à existente quando do exame ecográfico; o diagnóstico ecográfico não é completamente isento de erros (para tal seria necessário aferi-lo integralmente por um método de visão directa - cirurgia ou artroscopia - o que não foi efectuado nem é realizável).

São necessários estudos prospectivos para confirmação de alguns dos resultados deste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Fornage B. *Écographie des Membres*. Paris: Éditions Vigot, 1991
- 2 - Holsbeeck M, Introcaso J. *Musculoskeletal Ultrasound*. St. Louis: Mosby Year Book, 1991
- 3 - Souissi M, Giwerc M, Ebelin M, Rigot J, Richard O, Seboun Ph et al. *Exploration échographique des tendons fléchisseurs des doigts de la main*. Press Médicale 1989; 18: 463-466
- 4 - Khaleghian R, Tonkin L, Geus J, Lee J. *Ultrasonic examination of the flexor tendons of the fingers*. J Clin Ultrasound 1984; 12: 547-551
- 5 - Myllymaki T, Bondestam S, Surano I, Cederberg A, Peltokallio P. *Ultrasonography of jumper's knee*. Acta Radiol 1990; 31: 147-149
- 6 - Middleton W, Reinus W, Totty W, Melson G, Murphy W. *Ultrasonographic evaluation of the rotator cuff and biceps tendon*. J Bone Joint Surg 1986; 68-A: 440-450
- 7 - Mack L, Matsen F, Kilcoyne R, Davies P, Sickler M. *US evaluation of the rotator cuff*. Radiology 1985; 157: 205-209
- 8 - Brandt T, Cardone B, Grant T, Post M, Weiss C. *Rotator cuff sonography: a reassessment*. Radiology 1989; 173: 323-327
- 9 - Middleton W, Reinus W, Melson G, Totty W, Murphy W. *Pitfalls of rotator cuff sonography*. AJR 1986; 146: 555-560
- 10 - Vick C, Bell S. *Rotator cuff tears: diagnosis with sonography*. AJR 1990; 154: 121-123
- 11 - Fernandes M, Pinto A. *Elementos para uma interpretação anatómico-clínico-ecográfica da região do ombro*. Revista do Interno 1993; 1: 31-45
- 12 - Andonopoulos A, Yarmenitis S, Sfountouris H, Siamplis D, Zervas C, Bounas A. *Baker's cyst in rheumatoid arthritis: an ultrasonographic study with a high resolution technique*. CI Exper Rh 1995; 13: 633-636
- 13 - Flaviis L, Nessi R, Bo P, Calori G, Balconi G. *High-resolution ultrasonography of wrist ganglia*. J Clin Ultrasound 1987; 15: 17-22
- 14 - Moore C, Sarti D, Louie J. *Ultrasonographic demonstration of popliteal cysts in rheumatoid arthritis: a noninvasive technique*. Arth Rheum 1975; 18: 577-580
- 15 - Pardo J, Alastruey F, Busto C, Marco R, Marcuello T, Madrid G. *Ecografía de la rodilla*. Rev Esp Reumatol 1991; 18: 104-108
- 16 - Bernan L, Catterall A, Meire H. *Ultrasound of the hip: a review of the applications of a new technique*. Br J Radiol 1986; 59: 13-17
- 17 - Ambanelli U, Manganeli P, Nervetti A, Ugolotti U. *Demonstration of articular effusions and popliteal cysts with ultrasound*. J Rheum 1976; 3: 134-139
- 18 - Redd R, Peters V, Emery S, Branch H, Rifkin M. *Morton neuroma: sonographic evaluation*. Radiol 1989; 171: 415-417





# FELDENE®

PIROXICAM PFIZER

## FACILITA O MOVIMENTO



Para mais informações sobre o produto favor consultar o R.C.M ou solicitar a:



**FARMINOVA - Produtos Farmacêuticos de Inovação, Lda.**  
 Apartado 30 - 2830 COINA Sede: Porto Zemouto,  
 Coina Seixal- Capital social: Escudos 1 000 000  
 Cons.Reg.Com. Seixal Matrícula NR 4034

**Apresentação e Preços:**

		P.V.P. (IVA incluído)	Estado	Utente
<b>Feldene 20 Comp. Disp.</b>	(30 comp. disp x 20mg)	3.003\$	2.103/2.563\$	900/450\$
<b>Feldene IM</b>	(5 ampolas x 20mg/1ml)	945\$	662/804\$	283/141\$
<b>Feldene Supositórios</b>	(12 supositórios x 20mg)	1.519\$	1.064/1.292\$	455/227\$
<b>Feldene Gel</b>	(tubo de 60 g a 0,5%)	1.451\$	581/799\$	870/652\$

150 Anos no Mundo

40 em Portugal



Vida é o Trabalho da Nossa Vida



# Macrodistrofia Lipomatosa: Uma Doença Rara com Manifestações Reumatológicas

Paulo Clemente Coelho\*

### RESUMO

O autor apresenta um caso de Macrodistrofia Lipomatosa complicado por um Síndrome do Canal Cárpico. A Macrodistrofia Lipomatosa é uma forma rara de gigantismo localizado, que se manifesta pelo crescimento exagerado dos elementos mesenquimatosos de um ou mais dedos. O seu interesse para os Reumatologistas tem a ver com a possibilidade desta doença associar-se a síndromes de compressão ou a alterações degenerativas articulares locais.

### INTRODUÇÃO

A Macrodistrofia Lipomatosa (ML) é uma forma muito rara de gigantismo localizado, que se apresenta como um crescimento exagerado dos elementos mesenquimatosos de um ou mais dedos, evidente desde o nascimento, mas sem carácter hereditário. A raridade desta situação está bem demonstrada pelo número de casos descritos na literatura, pouco mais de uma centena.<sup>1,2,3</sup>

A ML pode ser causa de manifestações reumatológicas locais, nomeadamente síndromes de compressão. O autor apresenta um caso de ML que recorreu à Consulta de Reumatologia devido a queixas relacionadas com um Síndrome do Canal Cárpico na mão envolvida pelo gigantismo localizado.

### CASO CLÍNICO

APL, 32 anos de idade, sexo feminino, professora, natural e residente em Torres Vedras. Recorreu a uma consulta de Reumatologia por queixas de “dores” e “adormecimento” da mão direita, as quais duravam há cerca de 1 ano e se acentuavam com o repouso nocturno. A doente referia que desde o nascimento detectara-se um crescimento anormal do 3.º dedo da mão direita, o qual tinha parado cerca dos 22 anos. Eram negados antecedentes familiares

da doença. Ao exame objectivo existia uma macrossomia do 3.º dedo da mão direita com espessamento da pele e hipertrofia das estruturas ósseas verificados à palpação. O sinal de Tinel e a manobra de Phalen eram positivos à direita. Os radiogramas das mãos mostravam hipercrecimento e hipertrofia das partes moles e das falanges do 3.º dedo da mão direita (figura 1). O electromiograma efectuado foi compatível com Síndrome do Canal Cárpico à direita. A doente foi medicada com anti-inflamatórios e foi feita infiltração com corticóide no canal cárpico, com melhoria clínica significativa na observação realizada 2 meses após a terapêutica.



**Fig. 1** - Radiograma simples das mãos em incidência dorso-palmar. É visível um crescimento anormal de todas as estruturas ósseas em relação com o terceiro dedo da mão direita (metacarpo e falanges).

\* Assistente Hospitalar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia.



## DISCUSSÃO

A Macrodistrofia Lipomatosa (ML) é uma situação rara caracterizada por um quadro de gigantismo localizado, devido a um sobre crescimento de todas as estruturas mesenquimatosas de um ou mais dígitos, condicionando um aumento desproporcionado do tecido fibroadiposo. Apesar de ser uma situação congénita, a ML não é hereditária.<sup>1,2</sup>

No passado esta situação recebeu várias designações, nomeadamente, megalodactilia, acromegalia parcial, macrossomia, elefantíase, paquidermoperiostose, etc. Em 1925, Feriz, usou pela primeira vez o termo actualmente utilizado de Macrodistrofia Lipomatosa. Inicialmente, a doença foi só considerada em relação ao envolvimento das extremidades inferiores, mas, após 1996, foi aceite esta designação para as alterações das mãos.<sup>4</sup>

A causa da doença é desconhecida. Entre as teorias patogénicas para a sua origem, encontram-se as seguintes hipóteses: degenerescência lipomatosa, distúrbios da circulação fetal, erros na segmentação durante o desenvolvimento intra-uterino, hipertrofia do ramo nervoso responsável pela zona atingida, outras alterações intra-uterinas.<sup>1,2,4</sup>

Alguns autores consideram a doença como uma expressão da Neurofibromatose de Recklinghausen. A favor desta hipótese encontramos: o envolvimento frequente do território do nervo mediano, a existência de alterações histopatológicas de hipertrofia neural, o domínio de estruturas mesenquimatosas, as quais são controladas pelo sistema nervoso, e a constatação da existência de quadros de ML associados a Neurofibromatose de Recklinghausen. No entanto, alguns aspectos contrariam-na, a saber: a ausência duma anomalia sistémica (por exemplo neurocutânea), a ausência de transmissão hereditária, as características da hipertrofia neural (por fibrose da bainha e não por verdadeira hipertrofia do nervo), o aumento do tecido adiposo e as características radiológicas não sobreponíveis entre as duas entidades.<sup>1,5,6,7</sup>

A doença diagnostica-se facilmente à nascença devido à evidência dum gigantismo localizado. O envolvimento é geralmente unilateral, sendo a extremidade inferior mais atingida, principalmente envolvendo o 2.º e/ou o 3.º dedos. A pele tem um aspecto espessado e o crescimento local geralmente cessa na puberdade. Após a segunda década de vida podem iniciar-se queixas dolorosas locais, devido ao aparecimento de alterações degenerativas secundárias

aos problemas mecânicos levantados pelas alterações estruturais. Mais raramente, podem existir síndromes de compressão (Síndrome do Canal Cárpico ou do Tunel Cubital) como sucedia com a nossa doente.<sup>4,8,9</sup>

As características radiológicas da ML são: hipertrofia de todos os elementos da mesoderme nos dedos afectados, com aumento essencialmente da gordura (tecidos moles), falanges aumentadas em largura e comprimento, geralmente com o padrão trabecular mantido. Também pode existir um aplanamento da superfície articular e um encerramento precoce dos centros de crescimento epifisário.<sup>2,10</sup>

A Ressonância Magnética Nuclear pode ter importância no diagnóstico diferencial com outras situações causadoras de gigantismo localizado, nomeadamente, a angioliomatose, o síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber e a hipertrofia segmentar localizada. Na ML este exame mostra uma acentuação do tecido adiposo, uma infiltração adiposa muscular e uma diminuição da estrutura cortical do osso.<sup>3,11</sup>

Apesar de ser uma entidade rara e de fácil diagnóstico, o conhecimento da Macrodistrofia Lipomatosa parece-nos importante para o Reumatologista dada a possibilidade de surgirem complicações musculoesqueléticas com ela relacionadas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Barsky A. Macroactyly. *J Bone Joint Surg (Am)*, 49:1255, 1967
- 2 - Moran B, Butler F, Colville J. X-ray diagnosis of macrodystrophia lipomatosa. *Br J Radiol*, 57:523, 1984
- 3 - Soler R, Rodriguez E, Bargiela A, Martinez C. MR findings of macrodystrophia lipomatosa. *Clin Imaging*, 21: 135-7, 1997
- 4 - Ranawat C, Arora M, Singh R. Macrodystrophia lipomatosa with carpal tunnel syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg (Am)*, 50:1242, 1968
- 5 - Tuli S, Khanna N, Sinha G. Megalodactyly. *Br J Plast Surg*, 22:237, 1969
- 6 - Thorne F, Posch J, Mladick R. Megalodactyly. *Plast Reconstr Surg*, 41:232, 1968
- 7 - Minkowitz S, Minkowitz F. A morphological study of macrodactylism. A case report. *J Pathol Bacteriol*, 90: 323, 1965.
- 8 - Stern P, Nyquist S. Macroactyly in ulnar nerve distribution associated with cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg*, 7:569, 1982.
- 9 - Meyer B, Roricht S. Fibrolipomatous hamartoma of the proximal ulnar nerve associated with macroactyly and macrodystrophia lipomatosa as an unusual cause of cubital tunnel syndrome [letter]. *J Neurosurg Psychiatry*, 63(6):808-10, 1997
- 10 - Gupta S, Sharma O, Sharma S, Sood B, Gupta S. Macrodystrophia lipomatosa: radiographic observations. *Br J Radiol* 65:769-73, 1992
- 11 - D'Costa H, Hunter J, O'Sullivan G, O'Keefe D, Jenkins J, Hughes P. Magnetic resonance imaging in macromelia and macroactyly. *Br J Radiol* 69:502-7, 1996



NOVA EVIDÊNCIA CLÍNICA

# FOSAMAX

## O poder de EVITAR FRACTURAS



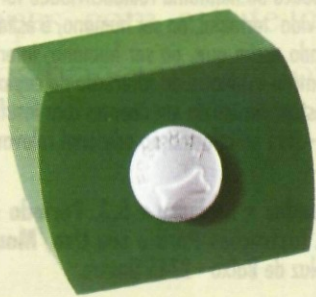
Anca<sup>1</sup>  
(p=0,047)

51%

Vertebrais múltiplas<sup>1</sup>  
(≥2) (p<0,001)

90%

### NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA



*1 comprimido/dia*



**FOSAMAX**

alendronato de sódio

<sup>1</sup> 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/cm<sup>2</sup> 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.

05-99FSM 98-P-024-JA

 **MERCK SHARP & DOHME**



# **Terapêutica das Artrites Idiopáticas Juvenis: O Presente e o Futuro\***

Maria Odete E. Hilário\*\*

Embora o tratamento das artrites idiopáticas juvenis (AIJ) tenha sofrido sensíveis modificações ao longo dos últimos anos, ainda estamos aquém de poder controlar e mesmo modificar o curso da doença, em muitos pacientes. O pouco conhecimento sobre a sua etiopatogenia, o curso próprio da doença e a grande variabilidade de manifestações dos seus diferentes subtipos, são algumas das dificuldades que encontramos e determinantes da falta de uma terapêutica mais efectiva e com menores riscos.

A busca por uma melhor qualidade de vida para as crianças e adolescentes com AIJ, têm levado à reavaliação e às importantes mudanças no tratamento desta doença.

O prognóstico da AIJ é determinado basicamente pela persistência da actividade inflamatória articular e pelo agravamento da capacidade funcional durante o curso da doença.

A identificação precoce de pacientes com factores de risco para mau prognóstico e a utilização de terapêutica mais agressiva, têm sido as metas principais no tratamento de crianças com artrite crónica. No quadro I encontram-se os principais factores de risco na AIJ.

## **QUADRO I Factores de risco na AIJ (indicadores de mau prognóstico)**

1. Tipo de início sistémico com evolução poliarticular.
2. Tipo de início poliarticular com factor reumatóide positivo.
3. Comprometimento de articulações coxofemorais e punhos.
4. Trombocitose e anemia persistentes.
5. Aparecimento precoce de erosões ósseas.
6. Má resposta ao tratamento convencional.

O tratamento da AIJ é classicamente baseado em uma pirâmide, com a base formada pelos anti-inflamatórios não esteróides, educação dos pacientes e seus familiares, fisioterapia e terapêutica ocupacional. Com o passar do tempo, outras drogas poderão ser acrescentadas a esta base, tais como a hidroxiquina, a sulfasalazina, o metotrexato e outros imunossuppressores, conforme a persistência da actividade inflamatória e a presença dos factores de risco. No topo da pirâmide encontram-se os corticosteróides, de uso restrito, principalmente devido aos efeitos adversos. Embora tenha sido sugerida, há alguns anos, a inversão desta pirâmide, com a administração precoce das “drogas de segunda linha”, para que se minimizassem os possíveis danos articulares, especialmente nos casos onde o risco seja elevado, não existem normas estabelecidas para que se use esta ou aquela droga, devendo ser analisado cada caso individualmente. O clínico deve estar

\*\* 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.

\* Prelecção apresentada ao X Congresso Português de Reumatologia. Maio de 1999.



atento para a falta de aderência ao tratamento, especialmente entre os adolescentes, pois esta é uma das causas mais frequentes de má resposta terapêutica. A farmacopeia para o tratamento da AIJ ainda é limitada, sendo necessárias novas drogas, mais eficazes e seguras.

Os principais objectivos do tratamento da AIJ encontram-se no quadro II.

**QUADRO II**  
**Objectivos do tratamento da artrite**  
**idiopática juvenil**

1. Controlar a dor.
2. Suprimir os sinais inflamatórios.
3. Possibilitar a movimentação.
4. Diminuir deformidades e incapacidades.
5. Melhorar a qualidade de vida.

### ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

Embora não alterem o curso da doença, estas drogas diminuem a dor e a rigidez, permitindo a mobilidade da criança e a sua participação nos programas de fisioterapia e terapia ocupacional. O tempo médio para a resposta é de 1 mês e quase todos os pacientes que respondem favoravelmente, fazem-no em até 3 meses. Apesar da tolerabilidade da criança ser boa poderão ocorrer epigastralgias e anorexia, o que justifica a utilização destas medicações sempre durante as refeições. Protectores gastrointestinais são frequentemente necessários.

A escolha do AINE irá depender mais da experiência de cada profissional do que de bases científicas. Estudos multicêntricos demonstraram que a eficácia da maioria destas drogas é similar, só variando a toxicidade. São poucas as situações específicas nas quais um determinado AINE poderá ser mais eficaz do que os outros. A indometacina em pacientes com o tipo sistémico ou artropatia seronegativa é um destes exemplos.

A associação de AINE deverá ser evitada. Entretanto, quando necessária, deverá ser utilizada com cautela em virtude do risco de sinergismo de toxicidade.

### DROGAS DE SEGUNDA LINHA

Aproximadamente dois terços das crianças com AIJ não respondem adequadamente aos AINE, devendo, nestes casos ser considerada a utilização de uma droga de segunda linha. A D-penicilamina e os sais de ouro, são hoje raramente utilizados, em virtude de seus efeitos colaterais, eficácia duvidosa ou dificuldade na aquisição e administração. Os anti-maláricos utilizados nas doses recomendadas (até 5 mg/kg/dia), são drogas seguras mas apresentam eficácia limitada no tratamento de crianças com AIJ. No nosso serviço, a sua indicação está restrita a pacientes com comprometimento não agressivo, de poucas articulações (exclusão para coxofemurais), que não respondem adequadamente aos AINE e corticosteróides intra-articulares.

A sulfasalazina, na dose de 20 a 40 mg/kg/dia, encontra sua grande indicação nas artropatias seronegativas e também nos meninos pré-adolescentes e adolescentes com quadro de artrite periférica dos membros inferiores. Em alguns serviços ela vem sendo empregue, isolada ou associada a outras drogas de segunda linha, nos pacientes com AIJ independentemente da forma de apresentação. No entanto, não existem estudos controlados em crianças, que comprovem a sua eficácia.

### IMUNOSSUPRESSORES E GAMAGLOBULINA

O papel do methotrexato (Mtx) já está bem estabelecido no tratamento tanto de crianças como de adultos com artrite crônica, sendo hoje a segunda opção (a primeira após os AINE) no tratamento da AIJ, em muitos centros. A dose preconizada de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup> /semana tem se mostrado segura e eficaz para a maioria dos casos. A utilização precoce e de doses mais elevadas (0,6 a 1,0 mg/kg/semana) é preconizada para os pacientes com factores de risco para má evolução e poderá determinar uma melhor resposta ao tratamento. A via oral é a mais utilizada. Contudo, para a administração de doses maiores, geralmente superiores a 15 ou 20 mg/semana, dá-se preferência para a via sub-cutânea ou intramuscular.

A azatioprina tem sido utilizada em pacientes com o tipo poliarticular ou sistémico graves, corticodependentes e refractários ao Mtx e outras drogas de segunda linha. A ciclosporina, indicada também nos

tipos poliarticular e especialmente no sistémico, tem se mostrado eficaz nos poucos estudos não controlados da literatura, especialmente no controle das manifestações sistémicas. A ciclofosfamida, raramente utilizada no tratamento da AIJ, pode ter aplicação no paciente sistémico grave sem resposta às medicações anteriormente citadas.

Quanto à gamaglobulina endovenosa, é uma terapêutica cara e indicada somente em crianças com o tipo sistémico grave, refractário à terapêutica usual. A dose habitualmente utilizada é de 2 gr/kg administrada em 2 dias. A nossa experiência com a gamaglobulina, apesar de pequena, é bastante favorável. De 5 pacientes, 2 entraram em remissão e 3 apresentaram importante melhora, incluindo o quadro articular.

## CORTICOSTERÓIDES

Este grupo de medicamentos continua tendo indicações bastante restritas no tratamento de crianças com artrite crónica, em virtude de seus potentes efeitos colaterais e da corticodependência. A pulso-terapia com metilprednisolona (30 mg/kg/dose - 3 dias - máximo 1 gr.) pode ser de grande ajuda para o controle da actividade sistémica em pacientes que necessitam de altas doses de corticosteróide, e como poupador da droga, permitindo a redução das doses diárias. A utilização do corticosteróide intra-articular (hexacetonido de triancinolona), especialmente em crianças com comprometimento de poucas articulações e pouca ou nenhuma resposta aos AINE, tem crescido nos últimos anos e vem se firmando como uma opção segura e eficaz no tratamento da AIJ. Na nossa experiência com 20 pacientes e 33 infiltrações, observamos desaparecimento dos sinais inflamatórios por 6 meses em 65% dos pacientes e por pelo menos um ano em 45%. Em 3 pacientes, a infiltração constituiu-se no único tratamento utilizado, com remissão da doença por dois anos e meio (em média) de evolução.

## NOVAS PERSPECTIVAS

O futuro da terapêutica farmacológica para a AIJ poderá incluir velhas medicações utilizadas em

novas combinações ou em diferentes esquemas de administração, o desenvolvimento de novas drogas com o mecanismo de acção dirigido para modificar os fenómenos que levam à inflamação, e a terapia génica.

Anticorpos monoclonais, citocinas recombinantes, proteínas de fusão de receptor de citocinas e outros agentes biológicos ultrapassaram já a fase inicial dos estudos terapêuticos e poderão dentro de algum tempo fazer parte do arsenal terapêutico de pacientes com doenças difusas do colagénio.

Dentre estes agentes, o antagonista do factor de necrose tumoral (anti-TNF) é o que tem sido melhor estudado, em trabalhos multicêntricos randomizados, controlados, envolvendo pacientes com AR refractária. Os resultados mostram eficácia clínica num período de 3 a 6 meses. Contudo, ainda não sabemos se esta medicação é capaz de modificar o componente destrutivo da doença e se poderá ser utilizada por períodos prolongados.

Até ao momento, a experiência que se encontra na literatura, relativa ao uso do anti-TNF em crianças com artrite crónica, limita-se a relatos de casos, sendo portanto necessários estudos prospectivos, controlados e com casuísticas adequadas. Actualmente está sendo realizado um estudo multicêntrico com crianças com artrite crónica, coordenado pelo NIH, porém sem resultados até o momento. A impressão dos que têm utilizado esta medicação em pacientes que não responderam a terapêutica usual é bastante optimista. A dose preconizada em crianças é de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg), 2 vezes por semana, com a orientação de desprezar o excedente. Infelizmente o custo deste tratamento ainda é bastante elevado, tornando-o inviável para muitos dos nossos pacientes.

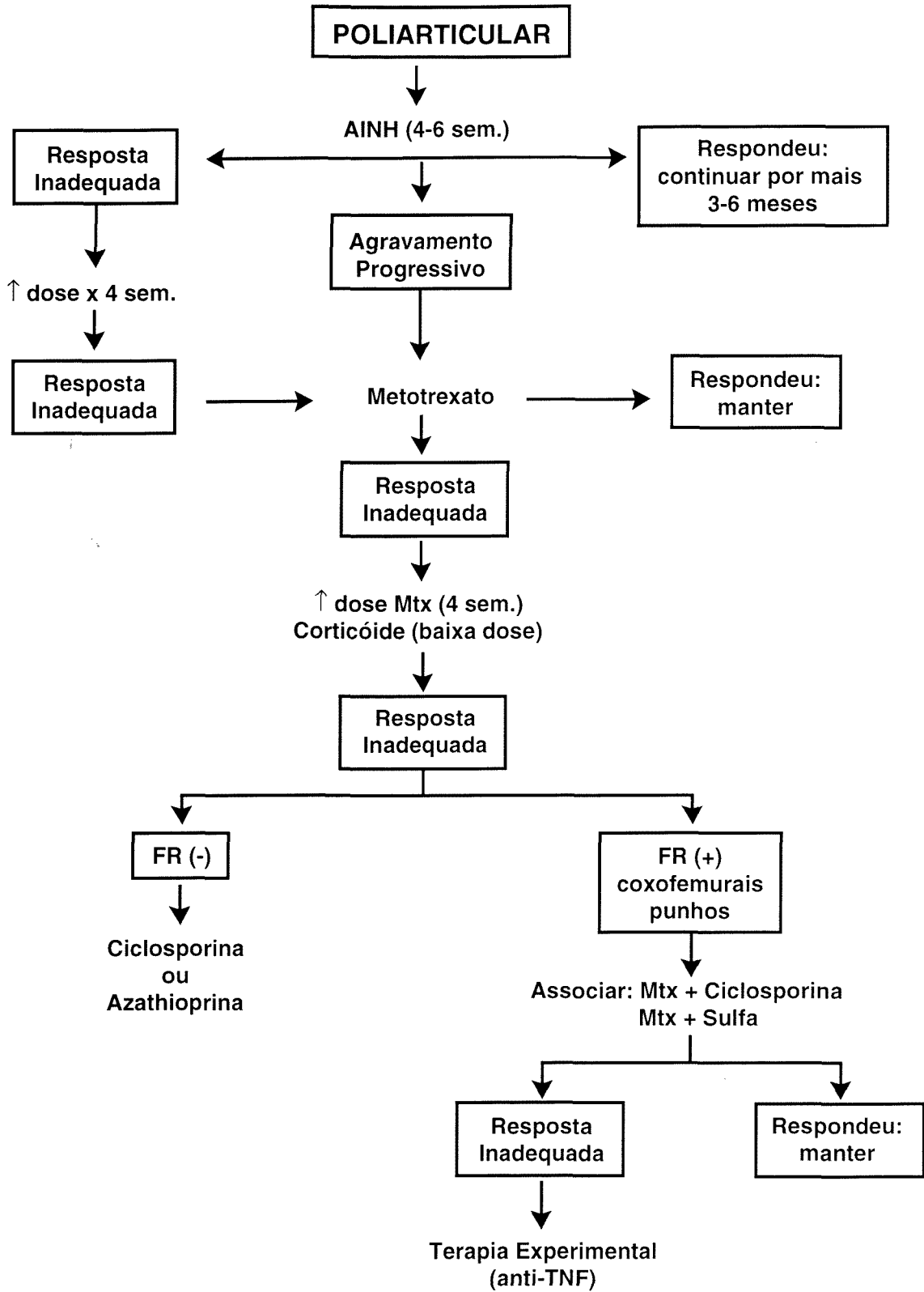
Embora ainda não tenhamos disponível nenhum estudo controlado, com a Leflunomida, inibidor da síntese de pirimidina, em crianças com AIJ, ela vem sendo utilizada em poucos pacientes que não responderam ao Mtx. Entretanto, existe o receio de maior risco de malignidade e teratogenia, especialmente em meninas adolescentes.

Um esquema sobre a nossa conduta nos tipos mais frequentes de AIJ é apresentado nos quadros III, IV, e V.



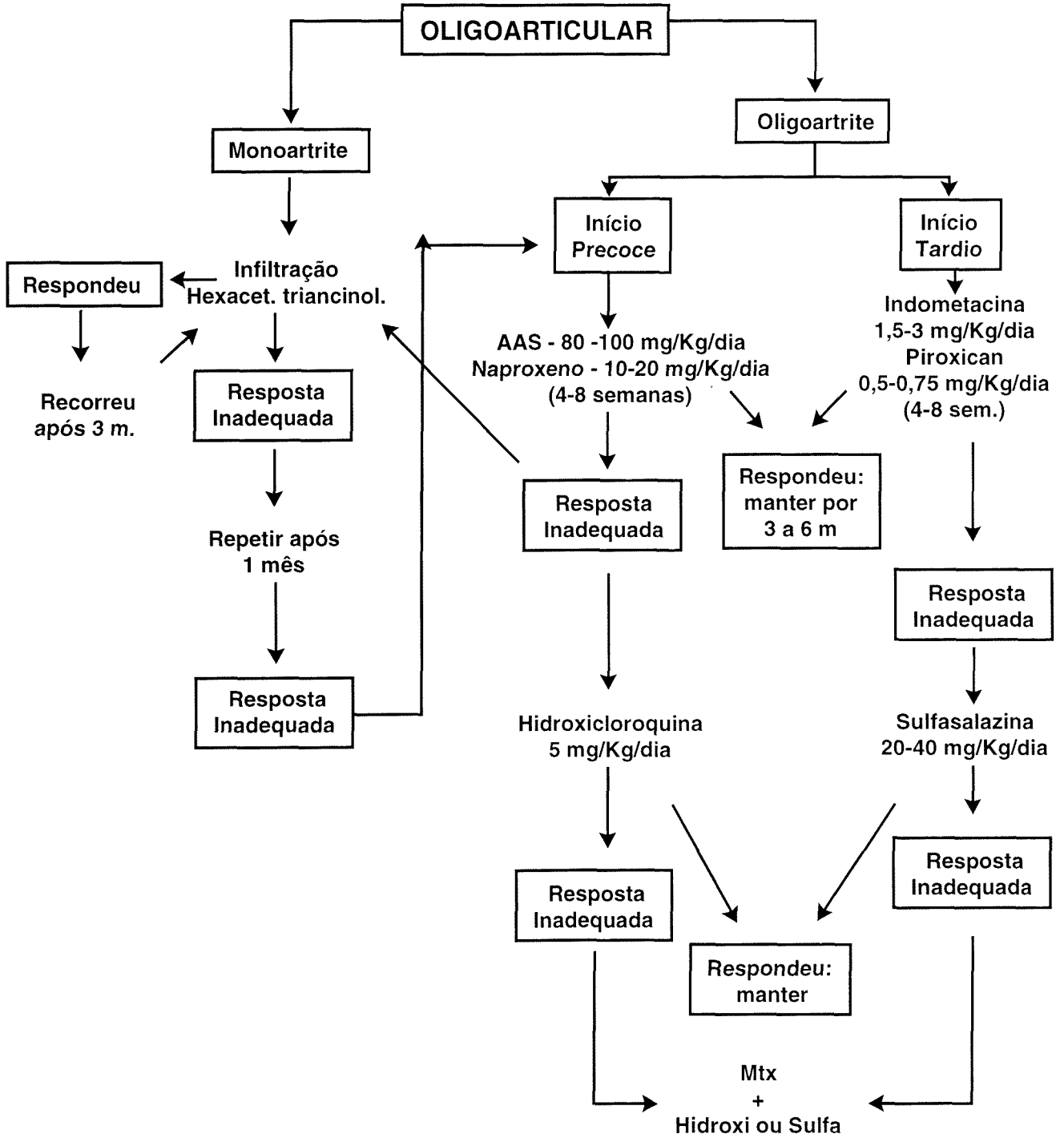
### AIJ TRATAMENTO

#### QUADRO III



### AIJ - TRATAMENTO

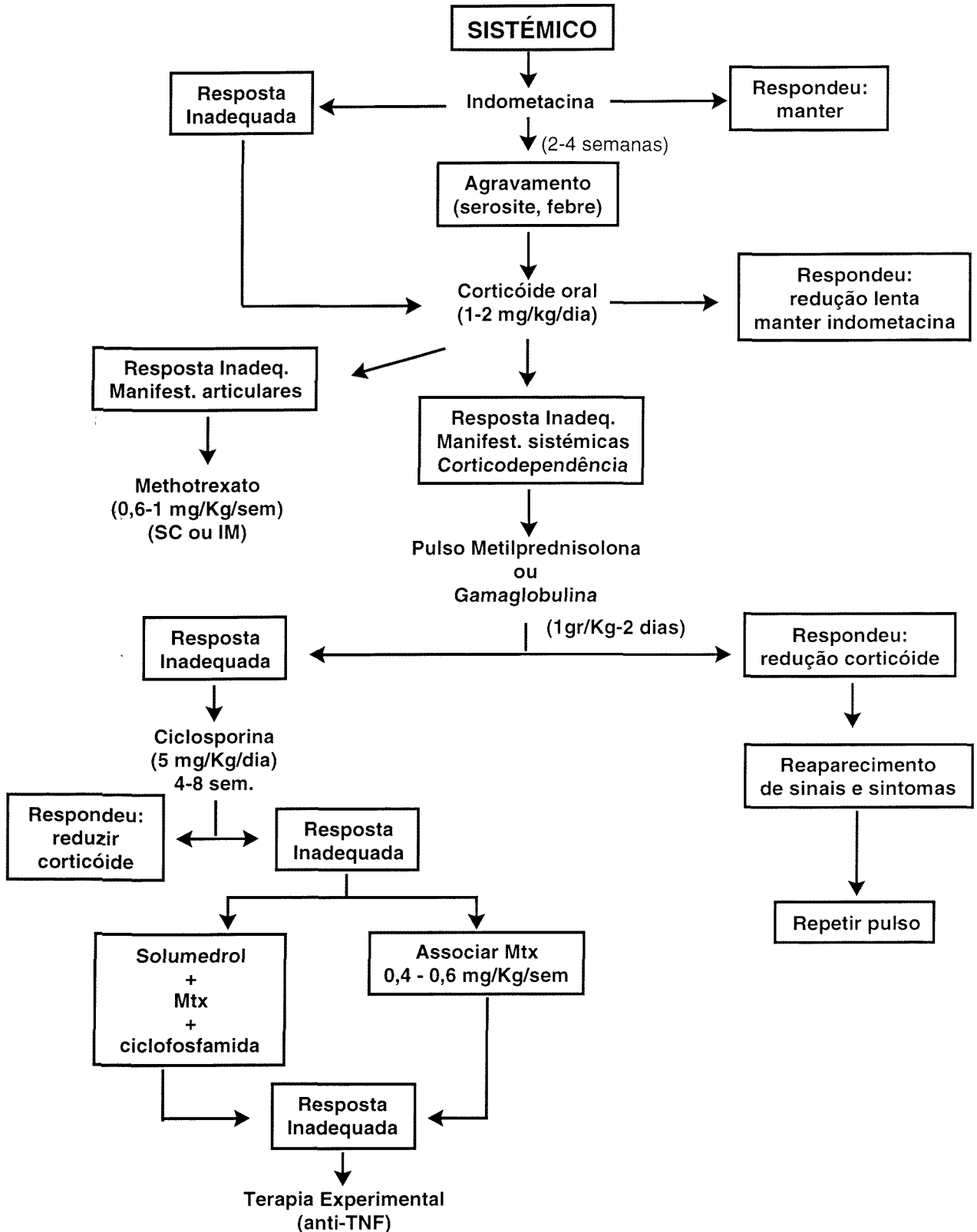
#### QUADRO IV





### AIJ - TRATAMENTO

QUADRO V



## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Wallace CA & Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17: 891-905.
- 2 - Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ e cols. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:34-46.
- 3 - Giannini EH & Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis: past, present and future. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1099-1126.
- 4 - Rosenberg AM. Treatment of JRA: approach to patients who fail standard therapy. *J Rheumatol* 1996; 23:1652-1656.
- 5 - Scheibel IM, Terrieri MT, Len C, Hilário MOE e cols. Corticosteroide intra-articular em crianças com artrite reumatóide juvenil (ARJ). *Rev Bras Reumatol* 1996;36:111-114.
- 6 - Melo-Gomes JA. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. *J Rheumatol* 1993; 20 (supl. 37):35-39.
- 7 - Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in JCA in 1992. *J Rheumatol* 1993;20 (supl. 37):32-34.
- 8 - Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1210-1214.
- 9 - Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite T. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1997; 100: 994-997.

- 10 - Rossum MAJ, Fiselier TJW, Franssen MJAM e col. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816.
- 11 - Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a logterm followup study. *J Rheumatol* 1997;24:2444-2450.
- 12 - Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1997;24:2436-2443.
- 13 - Homeff G, Dirksen U, Schulze-Koops, Emmrich F, Wahn V. Treatment of refractory juvenile chronic arthritis by monoclonal CD4 antibodies: a pilot study in two children. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 846-849.
- 14 - Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- $\alpha$  (cA2). *Br J Rheum* 1997; 36: 589-593.
- 15 - Kavanaugh AF, Lipsky PE. Immunological aspects of rheumatic disease. Implications for treatment. *Clin Immunotherapy* 1994;1: 209-216.
- 16 - Uziel Y, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a followup study. *J Rheumatol* 1996;23:910-918.
- 17 - Evans CH, Ghivizzani SC, Kang R, Muzzonigro T, Wasko MC, Herndon JH, Robbins PD. Gene therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1999;42:1-16.

### NIMED®

**COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Cada comprimido contém 100 mg de nimesulida. Cada carteira de granulado contém 100 mg de nimesulida. **FORMA FARMACÊUTICA.** Comprimidos revestidos, para administração oral. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS- Indicações terapêuticas:** O NIMED® é um anti-inflamatório não esteróide indicado nas seguintes situações: Osteoartrose; Doença reumática extra-articular; Dor e inflamação pós-cirúrgica e/ou pós-traumática; Patologia inflamatória em estomatologia; Dismenorreia. **Posologia e modo de administração:** Posologia recomendada: Comprimidos e granulado: Um comprimido ou saqueta de 100 mg duas vezes ao dia. Os comprimidos deverão ser tomados inteiros, com água. O granulado deverá ser dissolvido em meio copo de água e ingerido logo após a dissolução. A ingestão de alimentos não interfere com a absorção e biodisponibilidade do fármaco. Em caso de necessidade terapêutica, e de acordo com indicação médica, a dose pode ser aumentada até 400 mg/dia para um tratamento curto (1-3 dias). A dose unitária não deve exceder os 200 mg. A duração da terapêutica depende das indicações. Geralmente, não deve ultrapassar os sete dias no tratamento da dor aguda. Nos tratamentos sintomáticos da osteoartrose, devem ser instituídos ciclos de terapêutica recorrente nas crises dolorosas. **Grupos Especiais:** Idosos: Doentes com mais de 65 anos devem ser tratados com a dose mínima eficaz (100 mg duas vezes ao dia). Doentes com alteração da função renal: O NIMED® mostrou ter o mesmo perfil cinético em voluntários saudáveis e em doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min). Nestes doentes não é necessário reduzir a dose. O fármaco está contra-indicado em caso de insuficiência renal grave. **Contra-indicações:** Doentes com conhecida hipersensibilidade ao fármaco; Doentes com história de reações de hipersensibilidade (ex.: broncoespasmo, rinite, urticária) a salicilatos ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides; Doentes com úlcera péptica activa; história de úlcera recorrente ou hemo-rragia gastrointestinal; Doentes com alterações graves da coagulação; Doentes com insuficiência renal grave; Doentes com insuficiência hepática; Crianças com idade inferior a 12 anos. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Os efeitos indesejáveis poderão ser reduzidos utilizando a dose mínima eficaz durante o mais curto tempo possível; Os doentes idosos são particularmente susceptíveis a reações adversas. Sempre que for necessário um tratamento prolongado com Nimesulida, estes doentes deverão ser monitorizados regularmente no que respeita, nomeadamente, às funções hepática e renal; O NIMED® deverá ser utilizado com precaução em doentes com história de úlcera péptica, doença inflamatória intestinal e perturbações da coagulação; Devem ser tomadas precauções em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, ou com insuficiência cardíaca com predisposição para retenção hidrossalina, dado que o uso de AINE's pode deteriorar a função renal. Antes do início e durante a terapêutica deverá ser feita uma avaliação regular da função renal. Em caso de deterioração o tratamento deverá ser interrompido; A função hepática deverá ser cuidadosamente monitorizada em doentes tratados com NIMED® que refiram sintomas compatíveis com lesão hepática (anorexia, náuseas, vômitos, icterícia) e/ou desenvolvam alterações da função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, g-GT). Perante a presença de valores de transaminases, bilirrubina conjugada, ou fosfatase alcalina superiores a duas vezes valor superior do normal, o medicamento deverá ser suspenso de imediato e deve ser iniciada uma investigação para esclarecimento da situação. A reexposição à Nimesulida deve ser evitada; O NIMED® não deve ser administrado a doentes que tenham desenvolvido sinais de asma, pólipos nasais, edema angioneurótico ou urticária, após a administração de aspirina ou outros AINE's; O NIMED® deve ser usado com precaução em caso de administração concomitante com fármacos pertencentes a grupos reconhecidamente causadores de reações adversas cutâneas tais como AINE's, antibióticos b-lactâmicos, diuréticos e inibidores do ECA, sobretudo em doentes com

antecedentes de alergia; Doentes que refiram alterações da visão durante o tratamento com NIMED® deverão suspender a terapêutica e ser submetidos a exame oftalmológico. **Interações medicamentosas e outras:** Foram realizados estudos "in vivo" com teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina, e anti-ácidos (hidróxido de alumínio e magnésio), não se tendo verificado interações clinicamente significativas; O NIMED® pode antagonizar os efeitos de diuréticos, e em particular bloquear o aumento da actividade da renina plasmática induzido pela furosemida. A análise farmacocinética das concentrações de Nimesulida em doentes a fazer tratamento concomitante com diurético (furosemida), mostrou haver uma diferença menor no seu volume de distribuição, não havendo, no entanto, evidência clínica deste facto; A administração concomitante com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários, incluindo o ácido acetilsalicílico, pode produzir efeitos aditivos; Da mesma forma, a administração com salicilatos ou tolbutamida pode aumentar os níveis séricos de Nimesulida e consequentemente a sua resposta terapêutica; Os AINE's podem diminuir a depuração renal do lítio com resultante aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade. Caso se prescreva NIMED® a um doente a fazer terapêutica com lítio, deverá ser feita uma monitorização apertada dos níveis de lítio; Recomenda-se precaução na utilização se NIMED® em associação com fármacos reconhecidamente envolvidos em quadros de lesão hepática. **Utilização durante a gravidez e lactação:** Por precaução, o NIMED® não deve ser administrado durante a gravidez e o aleitamento uma vez que não existem dados clínicos suficientes. **Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:** O NIMED® não tem, ou são negligenciáveis, efeitos sobre a condução e utilização de máquinas. **Efeitos indesejáveis:** A informação constante neste capítulo foi elaborada com base nas várias notificações espontâneas de reações adversas medicamentosas (RAM's). As RAM's notificadas para os diferentes órgãos e sistemas são raras, sendo a maioria das vezes reversíveis e ocorrendo habitualmente nas primeiras semanas após o início da terapêutica. As reações adversas abaixo descritas aparecem listadas por ordem decrescente de frequência: **Pele e anexos:** eritema, urticária, prurido, e casos raros de síndrome de Stevens-Johnson, eritema bolhoso e necrólise epidérmica tóxica; **Tracto digestivo:** estomatite, náuseas, epigastralgia, dor abdominal, diarreia, obstipação. Casos de hemorragia gastrointestinal e ulceração; **Sistema hepatobiliar:** Alterações nos parâmetros hepáticos (transaminases, fosfatase alcalina e g-GT), na maioria das vezes transitórias e reversíveis. Foram descritos casos de reações hepáticas graves, incluindo colestase e hepatite fulminante, alguns dos quais fatais; **Sistema nervoso e órgãos dos sentidos:** sonolência, cefaleias e obnubilação, e casos raros de alterações da visão; **Aparelho urinário:** oligúria, edema, hematúria isolada e insuficiência renal; **Sistema hematopoiético:** casos raros de púrpura, trombocitopenia, pancitopenia e granulocitopenia; **Aparelho respiratório:** casos raros de reações anafiláticas tais como dispneia e asma, sobretudo em doentes com alergia reconhecida à aspirina ou outros AINE's. **Outros:** edema, edema angioneurótico e reações anafiláticas. **Sobredosagem:** Foram descritos alguns casos de sobredosagem intencional sem sinais de intoxicação. Em caso de sobredosagem deve efectuar-se lavagem gástrica com eventual terapêutica de suporte (avaliação e reposição de equilíbrio hidroelectrolítico), em meio hospitalar. **DATA DE REVISÃO DO RCM-** Outubro de 1999.

### APRESENTAÇÕES E PREÇOS

	R. Geral (70%)			R. Especial (85%)	
	PVP	Estado	Utente	Estado	Utente
NIMED® - 20 comprimidos	2.594\$	1.816\$	778\$	2.205\$	389\$
NIMED® - 60 comprimidos	6.415\$	4.491\$	1.924\$	5.453\$	962\$
NIMED® - 20 saquetas granulado	2.164\$	1.515\$	649\$	1.839\$	325\$

[MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA]  
Informação mais detalhada disponível a pedido



# Exames Laboratoriais Comuns em Reumatologia: Modo de Usar

Luís Sousa Inês\*

### RESUMO

A avaliação dos doentes com doenças reumáticas tem na clínica a base fundamental. Contudo, os exames laboratoriais desempenham um papel auxiliar importante, tanto no estabelecimento do diagnóstico como na monitorização da actividade da doença e resposta à terapêutica. Infelizmente, os exames laboratoriais em Reumatologia são por vezes utilizados e interpretados de forma incorrecta, em geral por sobrevalorização de resultados fora dos valores de referência.

Realizamos uma revisão de índole prática sobre os exames laboratoriais mais frequentemente utilizados em Reumatologia, discutindo os aspectos fundamentais ao seu uso e interpretação correctos na prática clínica diária.

**PALAVRAS-CHAVE:** exames laboratoriais

### INTRODUÇÃO

Os exames laboratoriais são importantes na avaliação dos doentes reumáticos; no entanto, serão inúteis ou mesmo contraproducentes se não forem interpretados à luz dos dados obtidos de uma história e exame clínicos adequados. Com raríssimas excepções, nenhum exame laboratorial estabelece, só por si, um diagnóstico em Reumatologia. A clínica tem sempre o papel fundamental e os exames laboratoriais um carácter auxiliar, só devendo ser pedidos no contexto clínico adequado.

Os exames laboratoriais são úteis em Reumatologia para confirmar ou excluir um diagnóstico. A positividade de alguns testes inclui-se mesmo entre os critérios de diagnóstico e classificação de certas doenças reumáticas, como é o caso dos factores reumatóides para a artrite reumatóide e dos anticorpos antinucleares para o lúpus eritematoso sistémico. Contudo, nenhum destes testes apresenta uma sensibilidade ou especificidade suficiente para que

possa ser usado isoladamente para afirmar ou infirmar a existência de doença. De facto, um teste com sensibilidade de 80% para determinada doença, é normal em 20% dos casos em que a doença está presente; do mesmo modo, um teste com especificidade de 80% é positivo em 20% dos casos em que a doença está ausente.

Os exames laboratoriais são também úteis para avaliar e monitorizar a actividade de doenças reumáticas e da sua resposta à terapêutica. É o caso dos reagentes de fase aguda, particularmente úteis na avaliação da actividade clínica da artrite reumatóide e dos níveis séricos de ácido úrico na monitorização da terapêutica com alopurinol em doentes com gota.

As doenças reumáticas sistémicas, como o lúpus eritematoso sistémico, a artrite reumatóide ou ainda as vasculites, podem envolver qualquer órgão ou sistema. Os exames laboratoriais são muito úteis, em conjunto com a clínica, para detecção e avaliação do envolvimento dos diversos órgãos. Além das complicações da própria doença, os exames laboratoriais são igualmente importantes para a vigilância de possíveis efeitos secundários das terapêuticas administradas.

\* Interno de Reumatologia, Serviço de Medicina III e Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Uma vez que as doenças reumáticas podem envolver qualquer órgão ou sistema, todos os exames laboratoriais utilizados em Medicina Interna podem ser necessários em Reumatologia. No entanto, alguns exames são mais especificamente dirigidos a um ou outro tipo de doenças reumáticas. Pretendemos delinear aqui uma estratégia de utilização dos exames laboratoriais mais comuns no diagnóstico e monitorização das doenças reumáticas.

### Os reagentes de fase aguda

Os reagentes de fase aguda são um conjunto de proteínas, cuja síntese hepática é rapidamente induzida em resposta a um processo inflamatório, através das citocinas libertadas pelas células imuno-competentes presentes no local da inflamação. Desempenham uma grande diversidade de funções, integradas na resposta inflamatória sistémica. Enquanto persiste o estímulo inflamatório, mantêm-se os níveis séricos elevados destas proteínas, proporcionalmente à actividade inflamatória. No entanto, em alguns processos inflamatórios crónicos, os reagentes de fase aguda podem encontrar-se globalmente mais baixos do que o esperado para o grau de actividade inflamatória. Além disso, em algumas doenças, a reacção de fase aguda pode ser discreta ou inexistente, mesmo quando é clinicamente evidente a inflamação aguda. Os testes mais usados na avaliação da actividade inflamatória são a velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e a proteína C-reactiva (PCR).

A VS é o parâmetro mais simples e barato. Está aumentada nos processos inflamatórios em função da concentração plasmática de diversas proteínas de fase aguda de elevado peso molecular, entre as quais a mais determinante é o fibrinogénio. A concentração plasmática de fibrinogénio eleva-se muito lentamente em resposta ao estímulo inflamatório e tem uma longa semi-vida em circulação, persistindo em níveis elevados vários dias após resolução do processo. Além disso, diversos factores não relacionados com a inflamação influenciam significativamente a VS; entre outros, aumenta com a idade, a presença de anemia e é mais elevada na mulher do que no homem. Estes factos não são tidos em consideração pela generalidade dos laboratórios, que, erradamente, apresentam limites fixos de normalidade para a VS. Segundo uma útil regra empírica, o limite máximo da normalidade para a VS, corres-

ponde no homem a metade da idade e, na mulher, à idade mais 10 dividida por 2. Clinicamente, valoriza-se apenas a VS na 1.<sup>a</sup> hora, não tendo interesse prático a determinação na 2.<sup>a</sup> hora nem o índice de Katz, frequentemente determinados pelos laboratórios. A VS é portanto um indicador indirecto da reacção de fase aguda, com uma sensibilidade e especificidade limitadas e mais útil na avaliação da actividade inflamatória média das semanas anteriores, do que de um processo agudo com horas ou poucos dias de evolução.

A PCR é uma proteína de fase aguda, cuja concentração sérica se eleva rapidamente, em 6 a 10 horas após o início do estímulo, atingindo o pico às 48 horas, que pode ser centenas de vezes superior ao nível basal. Tem uma semivida de apenas 19 horas, pelo que a concentração sérica decresce rapidamente após cessar o estímulo inflamatório. Os níveis circulantes são determinados unicamente pela velocidade de síntese hepática. A PCR é portanto um indicador directo da reacção de fase aguda, sensível e específico, muito útil na avaliação de um processo inflamatório agudo, mesmo com poucas horas de evolução. Deve ser exigida a sua quantificação, sendo pouco útil um resultado semi-quantitativo, em "cruzes".

A determinação da VS e PCR é útil em Reumatologia para a detecção de um processo inflamatório, monitorização da actividade desse processo, da resposta à terapêutica e detecção de uma infecção intercorrente.

A elevação destes parâmetros documenta a presença de um processo inflamatório. No caso da arterite de células gigantes, uma VS na 1.<sup>a</sup> hora superior a 50 é, inclusivamente, um dos cinco critérios de diagnóstico. Contudo, valores normais não excluem a presença de inflamação, particularmente em processos crónicos e em determinadas doenças. É o caso das doenças difusas do tecido conjuntivo, em que a reacção de fase aguda é geralmente moderada ou ausente. No caso do lúpus eritematoso sistémico, a VS está geralmente elevada de forma moderada, mas a PCR é frequentemente normal. Do mesmo modo, nas espondilartropatias seronegativas, particularmente na espondilite anquilosante, a VS e a PCR são frequentemente normais.

A VS e a PCR são especialmente úteis na monitorização da actividade inflamatória na artrite reumatóide, onde em geral reflectem de forma fiel a actividade da doença. Pelo menos um destes parâmetros deve ser utilizado na monitorização da



resposta à terapêutica, juntamente com a avaliação clínica. A resposta aos fármacos modificadores da doença e aos corticosteróides acompanha-se geralmente de uma redução da VS e da PCR.

Uma elevação súbita e importante da reacção de fase aguda, particularmente da PCR, deve alertar para a possibilidade de uma infecção intercorrente. Tal tem sido proposto como especialmente útil em doentes com lúpus eritematoso sistémico, onde a PCR pouco se eleva com a actividade da doença. Contudo, a normalidade destes parâmetros não exclui infecção, particularmente em doentes sob terapêutica imunossupressora.

Diversas outras proteínas de fase aguda podem ser doseadas no sangue, entre as quais se incluem as mucoproteínas (orosomucóide ou  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida),  $\alpha$ 1-antitripsina, fibrinogénio, haptoglobina, entre outras. Todas elas apresentam uma sensibilidade e especificidade para as reacções inflamatórias significativamente inferiores às da VS e PCR. Não apresentam portanto interesse clínico neste contexto.

### **Destaques:**

- A VS e PCR são úteis em Reumatologia para a detecção de um processo inflamatório, monitorização da actividade desse processo e da resposta à terapêutica e detecção de uma infecção intercorrente
- A VS é um indicador indirecto da reacção de fase aguda, com uma sensibilidade e especificidade limitadas e avalia a actividade inflamatória média das semanas anteriores
- A PCR é um indicador directo da reacção de fase aguda, sensível e específico e avalia a actividade inflamatória existente nas horas ou poucos dias anteriores

### **Os anticorpos antinucleares**

Os autoanticorpos são imunoglobulinas dirigidas contra antígenos do próprio organismo que os produz. Podem ser dirigidos contra componentes da superfície celular, extracelulares, citoplasmáticos ou nucleares. A produção de autoanticorpos é uma característica fundamental das doenças reumáticas autoimunes e constitui um testemunho do processo patogénico subjacente. Neste contexto, os autoanticorpos são dirigidos selectivamente contra alvos antigénicos específicos e não resultam, portanto, de

uma activação policlonal inespecífica de linfócitos B. Além disso, o perfil de autoanticorpos produzido é característico de cada doença reumática autoimune e, dentro da gama de autoanticorpos possível em cada patologia, o doente individual expressa apenas alguns, em geral de forma conservada ao longo da evolução da doença. Sabe-se também que determinados perfis de autoanticorpos estão associados não só com um diagnóstico, mas também com determinadas manifestações clínicas.

Actualmente é possível detectar uma grande diversidade de autoanticorpos, muitos dos quais têm interesse no diagnóstico, valor preditivo da expressão da doença e do prognóstico e mesmo na monitorização da actividade da doença. Destes, os anticorpos antinucleares são dos mais frequentemente pedidos em Reumatologia, perante a suspeita clínica de uma doença difusa do tecido conjuntivo.

Os anticorpos antinucleares podem ser detectados no soro dos doentes por uma diversidade de técnicas, que incluem a imunofluorescência, imunodifusão, ELISA, imunoprecipitação e Western blotting. A sensibilidade e especificidade variam consideravelmente entre as diversas técnicas, e mesmo entre diferentes marcas comerciais do mesmo método, além de que não existe ainda estandardização de resultados entre as várias técnicas. A comparação de resultados obtidos em diferentes laboratórios é portanto problemática. Além disso, são testes não automatizados, de execução e interpretação complexas, que dependem muito da experiência técnica de quem os realiza. Assim, os doentes devem ser preferencialmente enviados a laboratórios com larga experiência nesta área e inseridos em programas de controlo de qualidade técnica.

Perante uma situação clínica adequada, a primeira técnica a ser realizada para detecção de anticorpos antinucleares (ANA) é a imunofluorescência indirecta, capaz de detectar uma grande diversidade de autoanticorpos e de mais baixo custo, razões pelas quais é utilizada como teste de rastreio de ANA. Esta técnica utiliza uma lâmina de vidro coberta com uma camada única de células humanas, que se incuba com o soro do doente; os ANA existentes neste soro fixam-se aos antígenos nucleares e, numa segunda fase, adicionam-se anticorpos anti-imunoglobulina humana marcados com fluoresceína, que se fixam aos ANA, após o que se examina a lâmina sob microscopia de fluorescência. A intensidade de fluorescência é proporcional à concentração de ANA no

soro do doente. O significado de um teste de ANA positivo depende do contexto clínico. De facto, se a sensibilidade do teste para o lúpus eritematoso sistémico (LES) é muito elevada, esta é inferior para outras doenças do tecido conjuntivo (*quadro I*). Por outro lado, a maior limitação deste teste é a falta de especificidade. Um teste de imunofluorescência positivo não permite distinguir, só por si, entre diversas doenças difusas do tecido conjuntivo, nem de indivíduos sem doença reumática, que também podem possuir ANA no soro. A presença de ANA sem doença reumática autoimune está mais comumente associada a doenças infecciosas diversas, diabetes, medicação com certos fármacos (procainamida, hidralazina, fenitoína, sulfasalazina) e mesmo em indivíduos saudáveis, particularmente idosos (*quadro I*). Se fosse pedida a pesquisa de ANA por rotina a idosos com síndrome febril de causa indeterminada, a maioria dos testes positivos não estaria associada a doença difusa do tecido conjuntivo. O pedido de ANA só deve ser feito no contexto clínico adequado.

**QUADRO I**  
**ANA positivo por imunofluorescência indirecta em diversas situações**

Hepatite Crónica Activa	100%	Artrite Reumatóide	60%
LES	95%	Polimiosite/Dermatomiosite	400%
Esclerose Sistémica	90%	Diabetes	25%
Síndrome de Sjögren	80%	População normal	8%

No teste de ANA por imunofluorescência indirecta, diversos padrões de fluorescência podem ser observados, conforme a localização dentro do núcleo dos alvos antigénicos dos ANA predominantes no soro. O padrão pode ser homogéneo, mosqueado, periférico ou nucleolar. É difícil atribuir o padrão a determinada especificidade antigénica, com algumas excepções. O padrão nuclear periférico corresponde geralmente ao anti-dsDNA (DNA nativo, de cadeia dupla), muito específico de LES; contudo este padrão surge apenas numa pequena proporção dos casos de LES, o que limita a sua utilidade clínica. O padrão nucleolar corresponde a diversos alvos antigénicos do nucléolo e está presente em cerca de 40% dos doentes com esclerose sistémica.

Deste modo, numa situação clínica sugestiva de uma doença difusa do tecido conjuntivo, a detecção de ANA por imunofluorescência indirecta demonstra a presença destes, mas não permite afirmar qual ou quais estão presentes, de entre uma diversidade de

ANA diferentes. Devem então realizar-se testes por ELISA ou outra das técnicas referidas, que detectam quais os tipos específicos de ANA presentes. Esta determinação não só contribui para o diagnóstico, como pode ter valor prognóstico, dadas as associações clínicas potenciais de diversos autoanticorpos (*quadro II*).

Nos doentes com LES são frequentemente detectáveis ANA com especificidades antigénicas diversas. Dentre estes, os anticorpos anti-DNA têm um papel central, podendo ser de dois tipos: anti-ssDNA (*single stranded DNA*), ou seja, DNA desnaturado, de cadeia simples e anti-dsDNA (*double stranded DNA*), o DNA nativo de cadeia dupla. O anti-ssDNA está presente em quase todos os doentes, contudo apresenta baixa especificidade para LES, sendo detectável em 25% dos doentes com artrite reumatóide, 60% dos doentes com hepatite crónica activa e 15% dos doentes com cirrose biliar primária. O anti-dsDNA, apesar de menos frequente, é muito mais específico, sendo detectável em apenas 5% dos doentes com artrite reumatóide ou hepatite crónica activa. A presença de anti-dsDNA associa-se

**QUADRO II**  
**Frequência de autoanticorpos detectados em doenças difusas do tecido conjuntivo e associações clínicas potenciais**

Doença	Autoanticorpo	Frequência	Associações clínicas
LES	anti-ssDNA	90%	glomerulonefrite lúpica
	anti-dsDNA	70%	
	anti-histonas	60%	
	anti-SSA (Ro)	50%	
	anti-U1RNP	35%	
	anti-SSB (La)	28%	vasculite
	anti-Sm	25%	
S. S.	anti-SSA (Ro)	60%	
	anti-SSB (La)	25%	
E.S.	anti-centrómero	30%	esclerose sistémica limitada (CREST)
	anti-Scl 70	25%	
DMTC	anti-PM-Scl	5%	esclerose sistémica difusa, doença cardiopulmonar miosite
	anti-U1RNP	100%	
PM/DM	anti-Jo1	20%	doença pulmonar intersticial
	anti-U1RNP	15%	
	anti-PM-Scl	<10%	
	anti-SSA (Ro)	<10%	

LES: lúpus eritematoso sistémico; S.S.: síndrome de Sjögren; E.S.: esclerose sistémica; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; PM/DM: polimiosite/dermatomiosite



a um risco acrescido de glomerulonefrite lúpica; em geral os seus níveis séricos reflectem a actividade do LES, no entanto as excepções são muitas, limitando a sua utilidade a este respeito.

Estão também frequentemente presentes, nos doentes com LES, anticorpos dirigidos contra diversas especificidades antigénicas das ribonucleoproteínas: anti-Sm, anti-U1RNP, anti-Ro e anti-La. Destes, o anti-Sm é muito específico de LES, embora pouco frequente (*quadro II*).

Os anti-histonas têm particular interesse quando constituem a resposta auto-imune primária em doentes medicados com fármacos capazes de induzir o LES; tal contexto sugere fortemente um síndrome induzido por drogas. Os anti-histonas são detectáveis em mais de 90% dos LES induzidos por fármacos.

Os anticorpos anti-centrómero e anti-Scl 70 são característicos da esclerose sistémica e identificam subgrupos distintos dentro do espectro clínico da doença, tendo portanto valor prognóstico. Os anti-centrómero estão presentes sobretudo na forma limitada da doença (CREST) e em apenas 5% das formas difusas; os anti-Scl 70 identificam a forma difusa, estando presentes em apenas 10% das formas limitadas.

A doença mista do tecido conjuntivo é caracterizada clinicamente pela presença no mesmo doente de manifestações de LES, esclerose sistémica e polimiosite. Em contraste, a resposta autoimune dirige-se em geral contra uma única especificidade antigénica: a U1RNP, sendo os anti-U1RNP detectáveis em níveis altos, em 100% dos doentes, uma vez que a sua presença é um critério diagnóstico obrigatório.

Os ANA são negativos em 60% dos casos de polimiosite e dermatomiosite. De entre os autoanticorpos detectáveis, o anti-Jo-1 é característico das miosites e o mais frequentemente presente.

### Destaques:

- Os ANA são positivos em 8% da população saudável e em proporção variável de doentes com patologias distintas das doenças difusas do tecido conjuntivo
- Os ANA devem apenas ser pesquisados em contexto clínico compatível com doença difusa do tecido conjuntivo
- Quando os ANA são negativos, o diagnóstico de LES é improvável
- Nenhum autoanticorpo pode ser usado isoladamente para o diagnóstico de doença difusa do tecido conjuntivo

- A identificação do perfil de autoanticorpos em determinado doente, contribui para o diagnóstico e, por vezes, para o prognóstico

### Os factores reumatóides

Os factores reumatóides (FR) são autoanticorpos dirigidos contra a fracção Fc da imunoglobulina G. Os FR podem ser de qualquer classe de imunoglobulina, mas as técnicas laboratoriais geralmente utilizadas apenas detectam os IgM. Podem ser detectados no soro em associação a doenças muito diversas (*quadro III*) e mesmo em indivíduos normais, com frequência crescente com a idade, atingindo os 15% na população acima dos 65 anos. Desta forma, a presença de FR só por si não afirma o diagnóstico de artrite reumatóide (AR): na ausência de clínica compatível, a pesquisa de FR não tem significado clínico.

A presença de factores reumatóides IgM é um dos critérios diagnósticos incluídos na lista de critérios de classificação da AR. Contudo, o diagnóstico de AR tem como base fundamental a clínica, não sendo necessária a presença de FR para estabelecer o diagnóstico: na realidade, os FR só são detectáveis em cerca de 75% dos doentes com AR durante a evolução da doença. A sensibilidade do FR para a AR poderá ser ainda menor nos primeiros meses de doença e varia também consoante o teste laboratorial utilizado e o título de FR considerado como positivo: o teste do latex (RA teste) é mais sensível mas menos específico que o teste de Waaler Rose.

A falta de especificidade dos FR para a AR limita também a sua utilidade clínica. A pesquisa de FR apenas deve ser pedida em doentes com clínica sugestiva. Se for pedida indiscriminadamente em idosos com artralguas, certamente a maioria dos testes positivos será de doentes sem AR.

Em doentes com AR, a presença de FR em níveis elevados parece estar associada a maior gravidade

QUADRO III	
Doenças frequentemente associadas a FR positivo	
Doenças reumáticas autoimunes	Artrite reumatóide, LES, S. Sjögren, esclerose sistémica, doença mista do tecido conjuntivo
Infecções virais agudas	Mononucleose, hepatite, gripe, vacinações, etc.
Infecções por parasitas	Tripanosomíase, malária, schistosomíase, etc.
Doenças inflamatórias crónicas	Tuberculose, lepra, sífilis, endocardite bacteriana subaguda, etc.
Neoplasias	Após quimioterapia ou radioterapia
Estados hipergamaglobulinémicos	Sarcoidose, doença hepática crónica, crioglobulinémia

da doença articular e risco de manifestações extra-articulares, incluindo os nódulos reumatóides e vasculite reumatóide; contudo o valor preditivo é modesto, de modo que este dado não modifica significativamente a decisão terapêutica. Deve, contudo, insistir-se na necessidade de obter um valor quantitativo dos FR e não apenas semiquantitativo (em "cruzes"), uma vez que tem implicações quanto à especificidade e prognóstico. Perante clínica compatível, quanto mais elevado for o título de FR, mais provavelmente se trata de AR.

#### Destaques:

- Os FR são positivos em 15% dos idosos e em muitas situações clínicas independentes da AR, o que limita a sua especificidade
- Os FR são positivos em apenas 75% dos doentes com AR, o que limita a sua sensibilidade
- A pesquisa de FR deve apenas ser pedida em situações clínicas sugestivas de AR

#### O HLA-B27

As moléculas do complexo major de histocompatibilidade (HLA) são receptores, expressos nas membranas celulares das células apresentadoras de antigénio, responsáveis pela ligação a antigénios e sua apresentação aos linfócitos T. Este é um fenómeno-chave para o desencadeamento de reacções imunes específicas. As moléculas HLA humanas e os genes que as codificam são dotados de enorme polimorfismo interindividual. Este polimorfismo tem implicações funcionais importantes, porque daí resultam diferenças no repertório de antigénios a que o receptor se pode ligar e aos quais se vai desencadear uma resposta imune. A susceptibilidade a muitas doenças, incluindo doenças reumáticas, associa-se a determinadas variedades das moléculas HLA.

A mais forte associação conhecida entre o HLA e doenças reumáticas, é a existente entre a molécula HLA-B27 e as espondilartropatias seronegativas (*quadro IV*), e sugere fortemente uma intervenção directa no mecanismo patogénico da doença.

O HLA-B27 é o único marcador HLA que tem, actualmente, um lugar estabelecido como auxiliar ao diagnóstico clínico em Reumatologia. Foi recentemente proposta a inclusão da positividade do HLA-B27 entre os critérios de diagnóstico das espondilartropatias seronegativas. Contudo, a utilidade clínica deste marcador depende da sua correcta utilização e interpretação.

**QUADRO IV**  
**Frequência do HLA-B27**  
**(população caucasiana europeia)**

Espondilite anquilosante	90%
Artrite reactiva	75%
Artropatia associada às doenças inflamatórias intestinais	50%
Artrite psoriática	20%
População geral	6-10%

Na maioria dos doentes com espondilite anquilosante (EA), não é necessária a tipagem HLA-B para estabelecer o diagnóstico, porque este não apresenta dúvidas perante os dados da história clínica, exame físico e radiologia. Porém, nos doentes com início recente de queixas e exame físico compatível com EA, cujo exame radiológico deixa dúvidas, a positividade do HLA-B27 permite atribuir maior probabilidade ao diagnóstico de EA. Contudo, o HLA-B27 não será útil se usado como teste de rastreio de EA em todos os doentes com lombalgia, porque nestas condições a maioria dos HLA-B27 positivos não serão portadores de EA. De facto, entre a população branca, mais de 90% dos indivíduos HLA-B27 positivos nunca virão a desenvolver EA.

A determinação do HLA-B27 não é útil para o diagnóstico diferencial entre as diversas patologias do grupo das espondilartropatias seronegativas, porque todas se associam ao HLA-B27 (*quadro IV*). É desprovida de sentido a determinação seriada do HLA, uma vez que faz parte da estrutura fenotípica imutável de cada indivíduo. Também não é útil como indicador de prognóstico nas espondilartropatias seronegativas, nem como indicador de risco de doença nos familiares saudáveis de doentes com EA, apesar de existir uma agregação familiar de casos. Mais de 80% dos familiares HLA-B27 positivos de doentes com EA nunca desenvolverão a doença.

#### Destaques:

- O HLA-B27 é útil como auxiliar ao diagnóstico em doentes com início recente de história e exame físico compatível com EA, cujo exame radiológico deixa dúvidas
- O HLA-B27 não é necessário para estabelecer o diagnóstico de EA quando este não apresenta dúvidas perante os dados da história clínica, exame físico e radiologia
- Em doentes não seleccionados com lombalgia, a maioria dos HLA-B27 positivos não serão portadores de EA



- A presença de HLA B27 não afirma qualquer diagnóstico nem significa por si a presença de doença

### O ácido úrico

A concentração plasmática de ácido úrico é o indicador mais importante do risco de desenvolver gota. O limite superior da normalidade para a uricemia é 7,0 mg/dl. Acima desta concentração, o plasma está supersaturado com urato, pelo que, nas condições apropriadas, poderão formar-se cristais de monourato de sódio. Esta ocorre preferencialmente em locais ricos em tecido conjuntivo, como as articulações, cartilagens, tendões, pele e interstício renal. Diversos factores influenciam esta formação e podem ser decisivos: baixa temperatura local (reduz a solubilidade do ácido úrico), proteínas plasmáticas, dano articular e outros factores ainda desconhecidos.

A uricemia média normal é dependente do sexo e da idade. No sexo masculino, esta eleva-se substancialmente na puberdade, para uma média de 5,2mg/dl, mas não há uma posterior elevação consistente com a idade. No sexo feminino, a subida verificada na puberdade é reduzida, mas a uricemia eleva-se depois da menopausa, de concentrações médias pré-menopáusicas de 4,0 mg/dl para 4,7 mg/dl após a menopausa.

O risco de artrite gotosa é igual entre os sexos, para o mesmo valor de uricemia. Contudo, dado que estes valores só se elevam, na mulher, após a menopausa, a gota surge em idade mais avançada no sexo feminino: o pico de incidência de gota é, nos homens, entre a quarta e sexta década de vida, enquanto que na mulher se verifica entre a sexta e sétima década. Pelo mesmo motivo, a gota é muito menos frequente no sexo feminino: globalmente, apenas 5% dos doentes com gota são mulheres.

A hiperuricemia é um factor indispensável, mas não suficiente por si, para o desenvolvimento de gota. De facto, apesar de o risco de gota aumentar em relação directa com a uricemia, a vasta maioria dos indivíduos com hiperuricemia nunca desenvolverá gota (*quadro V*). Dada a relação irregular entre hiperuricemia e gota, não está indicada a terapêutica hipouricemiante em indivíduos com hiperuricemia assintomática.

A determinação da uricemia tem um valor limitado no diagnóstico da artrite gotosa aguda, porque esta

Uricemia (mg/dl)	Incidência (por 1000)
<7,0	0,8
7,0-7,9	0,9
8,0-8,9	4,1
>9,0	49

pode ser normal durante a crise. Este facto pode justificar que doentes com gota apresentem uricemias repetidamente normais, mesmo que determinadas quando o doente visita em crise. O essencial é a clínica: na ausência de história sugestiva (monoartrite aguda recorrente com intervalos livres assintomáticos) o diagnóstico de gota é muito improvável, qualquer que seja o valor da uricemia. Para estabelecer formalmente o diagnóstico de artrite gotosa aguda, é indispensável a demonstração de cristais de monourato de sódio no líquido articular. Basta a colheita de uma gota de líquido para identificação dos cristais, sob microscopia de luz polarizada.

A hiperuricemia pode resultar de uma produção aumentada de ácido úrico ou de uma redução da sua eliminação renal. Em muitos doentes com gota, ambos os mecanismos estão presentes, sendo o consumo excessivo de alimentos ricos em purinas responsável pelo aumento da produção.

A determinação da excreção de ácido úrico na urina de 24 horas é útil. Permite avaliar nos doentes com gota, qual o mecanismo subjacente à hiperuricemia, ao diferenciar entre hipo-excretoras e hiper-excretoras. Definem-se como hiper-excretoras, aqueles que eliminam pela urina mais de 1000 mg/dia de ácido úrico, sem restrições dietéticas. Naqueles com hiper-excreção de ácido úrico, a hiperuricemia deve-se a aumento de produção. Este último grupo está em risco de desenvolver cálculos renais. Os hipo-excretoras de ácido úrico na urina podem beneficiar de terapêutica com uricosúricos.

#### Destaques:

- A hiperuricemia não implica necessariamente o desenvolvimento de gota
- A uricemia pode ser normal durante um episódio de artrite gotosa aguda
- Para o diagnóstico definitivo de artrite gotosa aguda, é indispensável a demonstração de cristais de monourato de sódio no líquido articular
- A determinação da uricúria das 24 horas é útil para avaliar o mecanismo da hiperuricemia, o risco de cálculos renais e a orientação terapêutica

## O título de antiestreptolisina O

A estreptolisina O é uma exotoxina citolítica, produzida pelos estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A, C e G e que se comporta como antigénio, desencadeando a produção pelo organismo humano de anticorpos: a antiestreptolisina O. Destes estreptococos, apenas os do grupo A se associam a risco de febre reumática. A elevação dos níveis séricos de antiestreptolisina O ocorre em resposta à infecção faringo-amigdalina pelo estreptococo beta-hemolítico e é detectável 7 a 10 dias após a infecção. A concentração sérica máxima é atingida entre a 2.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> semana após a infecção; mantém-se elevada por vários meses e volta finalmente a níveis normais 4 a 12 meses após o episódio infeccioso. Consideram-se elevados os títulos de antiestreptolisina O (TASO) superiores a 333 U Todd (ou 200 UI/ml). O TASO eleva-se a cada novo contacto com estreptococos de qualquer dos serotipos produtores de estreptolisina O.

As crianças em idade escolar têm elevada incidência de infecções faringo-amigdalinas pelos estreptococos beta-hemolíticos, além de que muitas são portadoras assintomáticas do agente na orofaringe. Daí que até 20% das crianças saudáveis em idade escolar tenham títulos elevados de TASO. Por outro lado, em cerca de 15% dos doentes com infecção faringo-amigdalina pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, não se verifica elevação de TASO.

Para evidenciar uma infecção estreptocócica recente através da TASO são necessárias 2 determinações, realizadas com 2 a 4 semanas de intervalo, que demonstrem a elevação significativa do título (duas ou mais vezes) durante esse período. Um único valor elevado de TASO, ou duas determinações com títulos idênticos, não tem valor clínico, significa apenas contacto com um estreptococo beta-hemolítico do grupo A, C ou G, que pode ter ocorrido até 12 meses antes. Importa reter que a elevação da TASO apenas significa a existência de reacção imunológica contra o estreptococo e não necessariamente doença infecciosa e muito menos febre reumática, que só ocorre após uma ínfima percentagem de infecções estreptocócicas.

A febre reumática é uma complicação tardia da infecção da orofaringe pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, surgindo 2 a 5 semanas após a infecção. É, actualmente, uma doença rara nos países desenvolvidos, com uma incidência anual média inferior a 5/100.000 habitantes. A determinação da TASO não é, actualmente em Portugal, um teste fre-

QUADRO VI Critérios de Jones (modificados) para diagnóstico da febre reumática	
<b>Critérios major</b>	<b>Critérios minor</b>
cardite	febre
poliartrite migratória	artralgias
coreia	FR prévia/doença reumática cardíaca
eritema marginado	VS elevada/ PCR elevada
nódulos subcutâneos	ECG: intervalo PR prolongado
<b>Evidência de infecção estreptocócica recente:</b>	
a) história recente de escarlatina	
b) cultura ou teste rápido de identificação do estreptococo beta-hemolítico A positivo na orofaringe	
c) elevação significativa do TASO ou de outros anticorpos anti-estreptocócicos	
<b>Diagnóstico:</b>	
a) 2 critérios major+evidência de infecção estreptocócica recente	
b) 1 critério major+ 2 critérios minor+ evidência de infecção estreptocócica recente	

quentemente pedido em Reumatologia. O diagnóstico de febre reumática é clínico, com base nos critérios de Jones modificados (*quadro VI*). Perante uma clínica compatível, é necessário documentar a existência de uma infecção estreptocócica faringo-amigdalina recente para se estabelecer o diagnóstico de certeza de febre reumática. A infecção estreptocócica pode ser evidenciada por cultura do exudato faríngeo ou teste rápido para o estreptococo do grupo A, que, contudo, apenas são positivos em aproximadamente 25% dos casos de febre reumática. Estes testes não permitem distinguir entre infecção aguda e portador crónico de estreptococo. O outro método possível de evidenciação de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico é a determinação do TASO, que também pode ser normal em 20 a 40% dos casos de febre reumática. Em resumo, a febre reumática é uma doença rara, que pode acompanhar-se de TASO normal. Mais uma vez, a clínica é a base do diagnóstico. Só excepcionalmente um TASO elevado corresponde efectivamente a febre reumática.

### Destaques:

- Utilidade da determinação de TASO: contributo ao diagnóstico de febre reumática em doentes com clínica compatível
- Interesse clínico de TASO elevado sem clínica de febre reumática: nenhum
- Para evidenciar infecção estreptocócica recente através da TASO são necessárias 2 determina-



ções com 2 a 4 semanas de intervalo, em elevação significativa

- O TASO é normal em 20 a 40% dos casos de febre reumática

### A análise do líquido sinovial

A análise do líquido sinovial é um teste muito útil em Reumatologia, capaz de fornecer informação inigualada por qualquer outro exame acerca do que se passa no interior da articulação. Contribui de forma importante para o diagnóstico, pode nalguns casos ser a única fonte de diagnóstico conclusivo e afecta significativamente a decisão terapêutica.

Qualquer articulação sinovial ou bursa pode eventualmente ser puncionada e fornecer líquido para análise, apesar de que diversas localizações raramente o são. A colheita deve ser realizada por clínico com experiência técnica.

A análise do líquido sinovial inicia-se por uma avaliação macroscópica, imediatamente a seguir à colheita, incluindo a quantificação do líquido drenado, apreciação da transparência e coloração do líquido, presença de corpos em suspensão e viscosidade. Segue-se o exame microscópico a fresco, com avaliação das células e material particulado existente no líquido. O exame sob microscópio de luz polarizada permite a identificação de cristais eventualmente presentes. Os exames laboratoriais no líquido sinovial com valor clínico demonstrado são a contagem de leucócitos, total e diferencial, coloração Gram e cultura.

A análise do líquido sinovial oferece um contributo importante para diferenciar uma artropatia inflamatória de outra não inflamatória (*quadro VII*), o que nem sempre é fácil clinicamente. Contribui também para identificar a causa de uma artrite, em particular nos casos de artrite microcristalina e artrite séptica, situações em que é o único meio de confirmar o diagnóstico. No caso da artrite séptica, estabelece ainda quais os antibióticos adequados. O seu contributo é

também decisivo nos casos em que coexistem, no mesmo paciente ou mesma articulação, dois tipos distintos de artropatia, por exemplo, artrite reumatóide e artrite microcristalina ou artrite séptica.

Em termos genéricos, a análise de líquido sinovial deve ser realizada em todos os casos de artrite significativa sem diagnóstico definitivo, particularmente nos casos de monoartrite e oligoartrite. É imperdoável o desperdício, sem análise, do líquido sinovial colhido, particularmente quando o diagnóstico é incerto.

É obrigatória a realização imediata de exame do líquido sinovial, com Gram e cultura, em todos os casos de artrite compatível com etiologia infecciosa. As articulações afectadas por artrite reumatóide ou outra artropatia têm um risco aumentado de artrite séptica. Por isso, nestas situações, qualquer articulação que se apresente significativamente mais inflamada que as restantes, deve ser imediatamente submetida a colheita e análise do líquido.

O atraso na análise do líquido dificulta a interpretação dos resultados, porque se reduz progressivamente o número de células em suspensão (cerca de 25% menos células 24 horas após a colheita), assim como podem desaparecer os cristais presentes, ou, pelo contrário, formarem-se novos cristais inexistentes *in vivo*.

### Destaques:

- a análise de líquido sinovial deve ser realizada em todos os casos de derrame articular significativo sem diagnóstico definitivo e obrigatoriamente na suspeita de artrite séptica
- a análise do líquido sinovial é importante para o diagnóstico diferencial entre artropatia inflamatória e não inflamatória
- a análise do líquido sinovial permite o diagnóstico definitivo nos casos de artrite microcristalina e artrite séptica

### BIBLIOGRAFIA

- 1 - Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press, 1998
- 2 - Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W B Saunders Company, 1997
- 3 - Klippel JH, Dieppe P. Rheumatology. S. Louis: Mosby, 1994
- 4 - Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 1993
- 5 - Viana de Queiroz M. Reumatologia Clínica. Lisboa: Lidel, 1996
- 6 - Cunha M, Almeida S, Salgado M, Fonseca N. Febre Reumática-Problemas no Diagnóstico e Orientação. Saúde Infantil 1996;18:5-19
- 7 - Moura J. Proteínas de fase Aguda e artrite reumatóide. Rev Port Reum 1993; 5(46): 1089-1115

**QUADRO VII**  
Características do líquido sinovial

Característica	não		
	inflamatório	inflamatório	séptico
Cor	palha	palha a opalescente	variável
Transparência	transparente	translúcido a opaco	opaco
Viscosidade	alta	baixa	variável
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	<2000	>2000	>50.000
Polimorfonucleares	25%	frequentemente	>50%

# Uso de Vitamina B12 em Alta Dose no Tratamento da Lombalgia: Que Demonstração de Eficácia?

Helena Canhão\*

### INTRODUÇÃO

A vitamina B12 administrada em altas doses por via intramuscular, é uma opção terapêutica utilizada com alguma frequência no tratamento de patologias reumáticas. Na nossa Unidade esta terapêutica não é habitualmente prescrita, embora há alguns anos atrás tenha sido utilizada em doentes com radiculalgias. Porém, na consulta e no serviço de urgência observamos com alguma frequência doentes medicados com vitamina B12, o que revela que continua a ser prescrita por muitos. Interessa pois conhecer as potencialidades terapêuticas desta substância e qual a demonstração da sua eficácia.

Quando utilizamos um fármaco com objectivo terapêutico, interessa-nos definir e conhecer: as indicações para a sua utilização, mecanismo de acção, dose eficaz, posologia e via de administração, duração da terapêutica, eficácia, precauções na aplicação e monitorização, efeitos secundários e contra-indicações.

O organismo humano obtém a vitamina B12 ou cobalamina através da alimentação. A vitamina B12 liga-se ao factor intrínseco produzido no estômago e é absorvida ao nível do íleon terminal. É uma coenzima que intervém em diversas reacções químicas, nomeadamente a nível neuronal, na síntese de ácidos nucleicos e nucleoproteínas. A sua deficiência repercute-se essencialmente a nível da eritropoiese, causando anemia megaloblástica e da célula nervosa, provocando neuropatia e outras alterações neurológicas.

A utilização terapêutica da vitamina B12 baseou-se inicialmente na observação dos distúrbios causados pela sua carência. Em países como a Inglaterra, a hidroxicobalamina substituiu completamente a cianocobalamina como forma terapêutica da vitamina B12<sup>1</sup>. O primeiro é um composto mais estável, a sua excreção urinária é mais lenta, possui uma maior biodisponibilidade, o que permite uma menor frequência na administração nos casos em que é necessário efectuar terapêutica crónica. As indicações clínicas aceites em Inglaterra para a terapêutica com hidroxicobalamina<sup>1</sup> são a anemia perniciosa, outras deficiências de vitamina B12 e a degenerescência da medula espinal subaguda combinada. Em Portugal estão disponíveis no mercado<sup>2</sup> a cianocobalamina, hidroxicobalamina, mecobalamina e cobamamida (ou adenosilcobalamina), que são formas químicas derivadas da vitamina B12. No Índice Terapêutico Nacional<sup>2</sup> são descritas como indicações terapêuticas, para além dos défices de vitamina B12, a terapêutica analgésica em radiculalgias como a ciatalgia e as cervicobraquialgias e a terapêutica de algumas nevrites ópticas retro-bulbares, tóxicas e medicamentosas. As contra-indicações para a sua utilização são a alergia prévia à vitamina B12 e a existência de um tumor maligno. Os efeitos secundários descritos são o prurido, urticária e choque anafilático, acne e alteração da cor da urina (vermelha). A sua concentração sérica pode diminuir com a administração concomitante de contraceptivos orais. Habitualmente tem uma boa tolerância sistémica e local e a injeção é indolor. A posologia habitual consiste em 1 ampola administrada por via intra-muscular (IM) por dia ou em dias alternados; a duração da terapêutica deverá depender da evolução clínica e do critério do médico.

\* Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal  
Responsável: Prof. Dr. M. Viana Queiroz



Habitualmente o efeito é constatado a partir da 2.<sup>a</sup> ou 3.<sup>a</sup> injeção.

## RESULTADOS DOS ESTUDOS PUBLICADOS

Para avaliar a eficácia e a segurança da terapêutica com vitamina B12, procurámos obter os resultados publicados dos estudos ou ensaios clínicos realizados com este fármaco. A revisão bibliográfica foi efectuada utilizando os artigos citados no *Medline da National Library of Medicine* com pesquisa efectuada via *Internet* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Utilizámos combinações de diversas palavras-chave (vitamina B12, hidroxicoalamina, cobalamina, terapêutica analgésica, lombalgia, radiculopatia, alterações neurológicas) e obtivemos cerca de 15 referências bibliográficas de artigos publicados entre 1966 e 1999. Os estudos mais interessantes foram publicados na década de 70<sup>3-9</sup> e na década de 80.<sup>10,11</sup> Roimicher et al<sup>3</sup> realizaram um estudo duplamente cego comparando a eficácia clínica da cianocobalamina e da hidroxicoalamina, ambas formas activas da vitamina B12, na analgesia de nevralgias associadas a patologia reumática. Foram incluídos 65 doentes (37 com lombociatalgia, 15 com cervicobraquialgia, 11 com discartrose e 2 com hérnia discal) e administradas 10 ampolas de 5000 mcg por via IM. Nos doentes que registavam melhoria era administrada uma 2.<sup>a</sup> série de 10 ampolas com o mesmo fármaco. Os autores concluíram que na lombociatalgia e na cervicobraquialgia, a hidroxicoalamina mostrou 85.3% de resultados bons ou excelentes, enquanto a cianocobalamina só revelou 29.1% e portanto que a hidroxicoalamina teve um benefício indiscutivelmente superior; a administração de mais 50000 mcg de hidroxicoalamina permitiu aumentar a boa ou excelente resposta para 95.8%. Nos processos mecânicos compressivos como a hérnia discal, nenhum dos compostos se revelou eficaz. As drogas causaram apenas prurido em 2 casos, que remitiu com a suspensão do fármaco. Os autores defendem que eventualmente doses diárias de 10000 mcg poderiam ainda mostrar efeitos mais significativos. Outros autores<sup>6</sup> administraram 5000 mcg diárias de hidroxicoalamina durante 5 dias, em 52 doentes com nevralgias, que

foram classificados em 2 grupos. No grupo de doentes com nevralgias consideradas primárias a resposta foi boa ou excelente em 82% dos casos e no grupo de doentes com dor secundária obtiveram apenas resposta equivalente em 64% dos doentes. Não registaram efeitos adversos. Laredo Filho et al.<sup>7</sup> avaliaram 70 doentes com lombalgia ou lombociatalgia que foram classificados em 3 grupos com base na duração e características da sintomatologia (aguda com menos de 30 dias, recidivante com menos de 30 dias e crónica com mais de 30 dias). Obtiveram resultados bons ou excelentes em 92.3% das lombalgias agudas, 78.6% nas lombalgias recidivantes e 47% das lombalgias crónicas. Os resultados foram superiores nos doentes com pequena repercussão funcional e sem sequelas neurológicas. Não registaram efeitos secundários. Concluíram que a terapêutica é segura e deve ser instituída de forma precoce. Ferreira et al<sup>4</sup>, apresentaram a sua experiência com um estudo não controlado em que utilizaram a hidroxicoalamina como analgésico em diversas patologias (reumáticas e não reumáticas) e em 67% dos 45 doentes obtiveram uma boa resposta. Não registaram efeitos secundários. Defendem que a vitamina B12 deverá ser considerada como adjuvante da terapêutica antiálgica clássica. Rachid<sup>5</sup> testou a hidroxicoalamina como analgésico em 52 doentes com patologia reumática (artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, coxartrose, gonartrose, ombro doloroso, cervicobraquialgia e cialgia) e obteve boa resposta apenas em 14% dos casos. Não registou efeitos secundários, mas defende que o efeito analgésico foi equivalente ao do placebo. Num estudo com modelos experimentais de dor efectuada em ratos<sup>11</sup> foram testadas a actividade antinociceptiva da cianocobalamina e da hidroxicoalamina e comparadas com a da aspirina. Os autores obtiveram resultados nulos para as 2 primeiras substâncias e concluem que a vitamina B12 não deverá ser utilizada como analgésico. Em 1984, os mesmos autores<sup>10</sup> escreveram um artigo em que reviram de forma crítica os estudos efectuados desde 1950 sobre a aplicação terapêutica da vitamina B12 como droga analgésica. Consideram que a maioria dos ensaios não cumpre as regras metodológicas para avaliação de fármacos analgésicos de forma a que se possam aceitar como válidos os seus resultados. Realçam que os modelos experimentais tam-

bém não evidenciaram eficácia e concluem que a aplicação do fármaco como antiálgico deve ser questionada.

Recentemente foi descrita a eficácia da vitamina B12 administrada por via endovenosa na terapêutica da neuropatia diabética e urémica em doentes hemolizados crónicos.<sup>12</sup> Na avaliação dos resultados, os autores utilizaram escalas de dor e estudos electrofisiológicos. Apesar do pequeno número de doentes (nove), os resultados revelaram-se promissores com melhoria significativa dos parâmetros de dor e parestesias e das velocidades de condução nervosa. Não foram registados efeitos secundários. Outro estudo controlado<sup>13</sup> mostrou que a terapêutica oral combinada com cianocobalamina e tiamina é eficaz no tratamento da polineuropatia diabética, sobretudo quando administrada num estadio precoce. O grupo de 30 doentes tratados apresentou resultados estatisticamente significativos em relação ao grupo controlo, registando alívio marcado da dor e melhoria da sensibilidade. Não se observaram efeitos secundários.

## DISCUSSÃO

A investigação recente tem sido profícua no desenvolvimento de inúmeras substâncias com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias potentes, com rápido início de actividade, prolongada duração de acção e menor número de efeitos secundários. Este facto, associado ao pequeno número e incorrecção metodológica dos estudos sobre eficácia da vitamina B12 como antiálgico, a escassa informação sobre a escolha adequada dos doentes e patologias a tratar e a incerteza quanto à posologia e duração da administração, têm acarretado a diminuição da sua utilização. Apesar da controvérsia, a hidroxocobalamina e provavelmente novas preparações como a cobamamida parecem ser úteis na terapêutica de radiculopatias (como cialgias e cervicobraquialgias) agudas, de curta evolução e sem défices neurológicos associados. Não condicionam provavelmente um efeito analgésico ou anti-inflamatório clássicos, pelo que a terapêutica com vitamina B12 é ineficaz ou pouco eficaz nas lombalgias comuns e na

dor causada por patologia reumática degenerativa ou inflamatória (quando não associada a radiculopatia). Apesar de casos excepcionais descritos com efeitos secundários graves<sup>14</sup>, a droga parece ser segura. Este facto torna a utilização deste fármaco potencialmente interessante em doentes de risco como idosos, doentes com patologias associadas graves (cardiovasculares, renais e hepáticas) ou em doentes submetidos a múltiplas terapêuticas. Nestes doentes, em que o uso de substâncias como os anti-inflamatórios não esteróides se associa potencialmente a maior número de efeitos secundários, a terapêutica com vitamina B12 poderá ser testada por via IM nas doses de 5000 ou 10000 mcg diários durante 5 dias e, de acordo com a situação clínica, eventualmente prolongada por mais 5 dias.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Hydroxocobalamin. In: British National Formulary-34th. ed British Medical Association, London, 1997, p.387
- 2 - Nutrição XII-1. In Índice Nacional Terapêutico; 64. Ed Tupam, Lisboa, 1998, p 1959-63
- 3 - Roimicher S, Azevedo MNL, Pereira Filho O, Barros SM. Estudo comparativo da acção da hidroxocobalamina e da cianocobalamina nas algias reumáticas. Hospital (Rio J) 1970;78 (2):371-81
- 4 - Ferreira EB, Weber SC. Hidroxocobalamina nas algias clínicas. Hospital (Rio J) 1970;78 (2):405-15
- 5 - Rachid A. O emprego da hidroxocobalamina nas algias reumáticas. Hospital (Rio J) 1970;78 (2):429-37
- 6 - Pacheco e Silva A. Altas doses de hidroxocobalamina nas algias neurológicas. Hospital (Rio J) 1970;78 (2):439-50
- 7 - Laredo Filho J, Mercurio R. Pesquisa clínica da acção antiálgica da hidroxocobalamina nas lombalgias e lombociatalgias. Hospital (Rio J) 1970;78 (2):451-64
- 8 - Hieber H. [Treatment of vertebragenous pain and sensitivity disorders using high doses of hydroxocobalamin]. Med Monatsschr 1974; 28 (12):545-8
- 9 - Brage D. [Neurological treatment using hydroxocobalamin in high doses. Statistics and comments]. Prensa Med Argent 1970;57 (38): 1796-800
- 10 - Dordain G, Aumaitre O, Eschalier A, Decamps A. La vitamine B12, une vitamine antalgique? Etude critique de la literature. Acta Neurol Belg 1984;84(1):5-11
- 11 - Eschalier A, Aumaitre O, Decamps A, Dordain G. A comparison of the effects of vitamin B12 and aspirin in three experimental pain models in rats and mice. Psychopharmacology (Berl) 1983;81 (3):228-31
- 12 - Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. Intern Med 1999; 38 (6):472-5
- 13 - Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, Troev D. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. Folia Med 1997;39 (4):5-10
- 14 - Dally S, Gaultier M. Choc anaphylactique du à l'hydroxocobalamine. Nouv Presse Med 1976;5 (30):1917.



## **Agenda Nacional**

### **VII JORNADAS INTERNACIONAIS DO INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA**

Data: 2 e 3 Dezembro de 1999  
Local: Doca de Alcântara, Lisboa  
Organização: Instituto Português de Reumatologia.  
Secretariado: Instituto Português de Reumatologia  
Rua da Beneficência 7  
Apartado 13051  
1000 LISBOA  
Tel.: 21 793 58 21 • Fax: 21 797 02 10

#### **Temas:**

- Osteoartrose
- Referenciação e custos em Reumatologia
- Osteoporose
- Diagnóstico diferencial em Reumatologia
- Genética e Doenças Reumáticas
- Imagem em Reumatologia
- Reeducação funcional nas lombalgias
- Curso Prático para Clínicos Gerais (Ajudas técnicas)
- Comunicações Livres. Posters.

### **III CONGRESSO PORTUGUÊS DE OSTEOPOROSE E OUTRAS DOENÇAS ÓSSEAS METABÓLICAS**

Data: 17 e 18 de Fevereiro de 2000  
Local: Auditórios dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Organização: SPODOM: Sociedade Portuguesa das Doenças Ósseas metabólicas  
Informações: SPODOM  
Unidade de Reumatologia  
Hospital de Egas Moniz  
Rua da Junqueira, 126  
1300 LISBOA  
Tel.: 21 362 00 50 • Fax: 21 363 34 09

## **Agenda Internacional**

### **RHEUMATOLOGY UPDATE FOR THE PRIMARY CARE PHYSICIAN**

Data: 2 de Março de 2000  
Local: St. George's Hospital, Londres  
Organização: British Society for Rheumatology  
Secretariado: Fax: 00.44.181.7255758.  
E-mail: s.henderson@sghms.ac.uk

### **8th INTENSIVE APPLIED EPIDEMIOLOGY COURSE FOR RHEUMATOLOGISTS**

Data: 6 a 10 de Março de 2000  
Local: ARC Epidemiology Unit, University of Manchester.  
Organização: British Society for Rheumatology  
Secretariado: Fax: 00.44.161.2755043.  
E-mail: Lisa@fs1.ser.man.ac.uk

### **XVII REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRITÂNICA DE REUMATOLOGIA**

Data: 9 a 12 de Maio de 2000  
Local: Brighton, Reino Unido.  
Organização: SociBritish Society for Rheumatology.  
Data limite para "abstracts": 1 de Dezembro de 1999.  
Secretariado: Fax: 00.44.171.2423313.  
E-mail: sophie@rheumatology.org.uk

### **9th APLAR CONGRESS OF RHEUMATOLOGY**

Data: 21 a 26 de Maio de 2000.  
Local: Pequim, China.  
Organização: APLAR Secretariat.  
Chinese Medical Association.  
Secretariado: Fax: 00.86.10.65123754.  
E-mail: cmafrd@public3.bta.net.cn

### **9th INTERNATIONAL CONGRESS ON BEHCETS DISEASE**

Data: 27 a 29 de Maio de 2000  
Local: Seoul, Coreia do Sul.  
Organização: Prof. Sungnack Lee, Seoul.  
Secretariado: Fax: 00.82.331.2166031  
E-mail: sungnack@madang.ajou.ac.kr



# Diclootec<sup>®</sup>

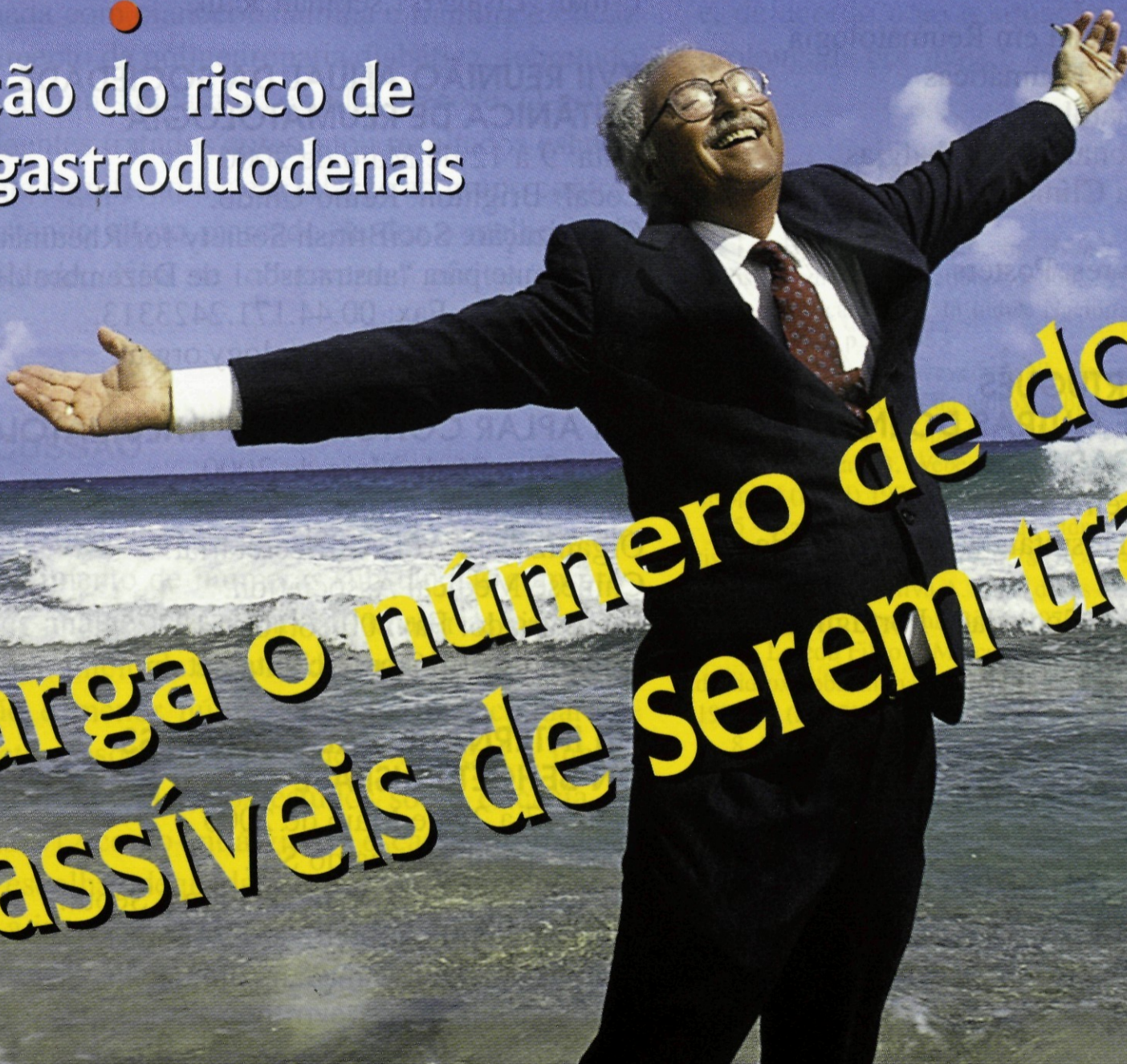
diclofenac Na/misoprostol

elevada eficácia  
anti-inflamatória  
e analgésica

redução do risco de  
lesões gastroduodenais

FDA APPROVED

Alarga o número de doentes  
passíveis de serem tratados



Composição: 50 mg de diclofenac de Na no núcleo entérico e 200 µg de misoprostol na cobertura por comprimido. Categoria e Actividade Farmaco-Terapêutica: Anti-Inflamatório não esteroide; Diclootec é uma combinação de um fármaco anti-inflamatório não esteroide (diclofenac de sódio) com actividade anti-reumática, analgésica e antipirética, e de um agente protector da mucosa gastroduodenal (misoprostol), um análogo sintético da prostaglandina E1. Nas doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do Diclootec proporcionam uma rápida resposta clínica que se traduz num alívio dos seus sinais e sintomas, tais como a dor em repouso, a dor em movimento, rigidez matinal e edema articular, conferindo uma melhoria funcional. Devido à acção protectora da mucosa gastroduodenal do misoprostol, o Diclootec está associado a uma menor incidência de lesões clinicamente significativas da mucosa gastroduodenal comparativamente ao diclofenac quando administrado isoladamente. O misoprostol estimula múltiplos factores implicados na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, tais como a manutenção do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica, o aumento da secreção de bicarbonato duodenal e a secreção de muco gástrico, bem como a inibição da secreção gástrica de ácido basal e estimulada. A capacidade do misoprostol em proteger a mucosa gastroduodenal foi demonstrada em estudos com voluntários saudáveis e doentes com patologia reumática. Os perfis farmacocinéticos do diclofenac e do misoprostol quando administrados isoladamente são semelhantes aos perfis dos mesmos quando administrados em comprimidos de combinação fixa, o Diclootec. Não se registaram interações farmacocinéticas entre os dois fármacos depois de tomas múltiplas. Não houve acumulação plasmática de diclofenac ou misoprostol depois de tomas repetidas de diclofenac/misoprostol. O misoprostol administrado oralmente e extensivamente absorvido e sofre uma rápida desesterificação para a sua forma de ácido livre, o ácido misoprostol, seu principal metabolito. Os níveis plasmáticos normais são atingidos em dois dias. No homem, o diclofenac administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido e distribuído no sangue, fígado e rins, e está extensamente ligado às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas apresentam uma relação linear relativamente a quantidade de fármaco, e não ocorre acumulação desde que se respeitem os intervalos entre as tomas. Indicações: O Diclootec está indicado na terapêutica da artrite reumatóide e da osteoartrite em fase aguda ou crónica, particularmente em doentes com suspeita de intolerância gástrica ou hemorragia digestiva devido ao uso de anti-inflamatórios. Contra-Indicações: O Diclootec está contra-indicado em doentes com úlcera péptica e/ou história recente de hemorragia digestiva ou perfuração. Em doentes com hipersensibilidade ao diclofenac ou a outros AINEs. Incluindo a aspirina, e aos misoprostol ou outros prostaglandínicos. O Diclootec está contra-indicado em mulheres grávidas. Efectos secundários: Em geral, os efeitos secundários do Diclootec são semelhantes aos dos fármacos anti-inflamatórios não esteróides. Os efeitos secundários mais frequentes são de natureza gastrointestinal, sendo os mais frequentes: dispêpsia, dor abdominal e alguns casos de diarreia ligeira e transitória, que podem surgir no início do tratamento. Só ocasionalmente esses casos resultam em diarreia mais persistente, conduzindo à desidratação e à hipotensão. Apesar de não ter sido demonstrada nenhuma alteração ginecológica em mulheres que recebem Diclootec, estão descritos casos raros de alterações menstruais e "spotting" (normalmente inferior a 1%) em ensaios com misoprostol. Independentemente da relação com o Diclootec, os efeitos secundários com uma incidência igual ou superior a 1% para todos os doentes e indivíduos do sexo feminino, em ensaios clínicos, foram: náusea, dispêpsia, flatulência, cefaleia, tontura, vomitos, gastrite, obstipação, eructação, sintomas de tipo "gripe", infecções do tracto respiratório superior, faringite e "rash" cutâneo. A menorragia teve uma incidência de 1% quando foi calculada tendo em vista o número total de doentes e indivíduos do sexo feminino. Interações: O Diclootec não interage clinicamente com antiácidos. Os antiácidos são passíveis de retardar a absorção do diclofenac, podendo o hidróxido de magnésio exacerbá-la e a tendência para a diarreia associada ao misoprostol; a administração de doses elevadas de antiácidos pode provocar a hipotensão induzida pelo misoprostol. O diclofenac pode aumentar a concentração plasmática da digoxina, pelo que os níveis séricos deste fármaco devem ser cuidadosamente monitorizados e ajustados; A terapêutica concomitante do diclofenac com diuréticos poupadores de potássio pode estar associada a um aumento dos níveis séricos deste electrólito; O diclofenac pode afectar a absorção e a eliminação de fármacos que dependam da função renal; O Diclootec não deve ser usado em doentes com insuficiência renal ou hepática grave. Precauções: A presença do misoprostol em combinação demonstrou reduzir os efeitos lesivos dos AINEs na mucosa gastroduodenal. Apesar disso, podem ocorrer úlcera péptica, perfuração e hemorragia gastrointestinal durante a terapêutica com Diclootec. Em presença de sinais ou sintomas de úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal durante a terapêutica com Diclootec deve ser interrompida e instituídas as medidas adequadas. O médico deve estar de sobreaviso quando recetar Diclootec a doentes com história de divertículos e doença inflamatória intestinal. O diclofenac e os seus metabolitos são eliminados pelo rim e pelo fígado. Assim, o Diclootec deve ser usado cuidadosamente em doentes com insuficiência renal ou hepática, sendo conveniente vigiar atentamente estes doentes. Estão descritas alterações das provas de função hepática, alguns casos de icterícia e mesmo hepatite com o uso continuado de AINEs, pelo que se aconselha, desde o início da terapêutica, a realização periódica de provas de função hepática em doentes submetidos a tratamento prolongado com estes fármacos. Devido à retenção de líquidos provocada pelos anti-inflamatórios, o Diclootec deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou patologias que condicionem retenção hídrica. Embora raras, estão descritas discrasias hemorrágicas associadas ao uso de AINEs. Apesar do misoprostol não aumentar o efeito do diclofenac na função anti-trombótica, o Diclootec deve ser usado com precaução em doentes com coagulopatias. Tal como os outros anti-inflamatórios não esteróides, o Diclootec pode mascarar os sinais de infecção. O Diclootec não deve ser administrado a doentes com asma, urticária, rinite ou outras manifestações alérgicas precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. Mantenha o Diclootec fora do alcance das crianças. Efectos em Grávidas e Lactentes: O Diclootec está contra-indicado na gravidez. O Diclootec pode causar o encerramento prematuro do canal arterial. O misoprostol pode complicar a gravidez (induzir o aborto) e, como tal, lesar o feto, quando administrado a grávidas. O misoprostol pode estimular as contrações uterinas, provocar hemorragias e a perda de sangue durante o parto. O aborto provocado pelo misoprostol pode ser incompleto. Em estudos com mulheres que se submetem a interrupção efectiva da gravidez durante o primeiro trimestre, o misoprostol causou a exposição parcial ou completa do feto em 11% dos casos, e provocou um aumento da incidência de hemorragia em 41%. Caso se verifique gravidez durante a administração do fármaco informando os doentes dos seus potenciais riscos sobre o feto. O Diclootec não é recomendado em mulheres que amamentam. Efectos em Crianças: A segurança e eficácia do Diclootec não foram avaliadas em pediatria. Efectos em Idosos e Doentes com Patologias Especiais: Ver precauções. Efectos sobre a Capacidade de Condução e Uso de Máquinas: Foram descritos casos de cefaleias, tonturas (sensação de vazio) e diminuição da acuidade visual. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser advertidos para tomarem precauções quando utilizarem máquinas ou conduzirem veículos com motor, até que a reacção ao medicamento seja conhecida e se verifique que não produzem efeitos secundários. Outros: Contém lactose. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados enquanto estão a ser medicadas com Diclootec. Se for registada gravidez, a utilização do fármaco deve ser imediatamente interrompida. Posologia: A dose recomendada de Diclootec é de 1 comprimido duas a três vezes ao dia, sempre tomado por via oral, com ou sem alimentos e às refeições. Duração do Tratamento: De acordo com o critério clínico. Sobredosagem: Não existe antídoto para o diclofenac, pelo que se deve evitar a sua absorção o mais rapidamente possível, por indução do vômito, lavagem gástrica e/ou terapêutica com carvão activado. O tratamento sintomático e de suporte para controlo das complicações deve incluir medidas gerais contra a hipotensão, a insuficiência renal, convulsões, queixas gastrointestinais e depressão respiratória. Podem ser necessárias medidas para acelerar a eliminação (diurese forçada). Atenção: Avise o seu médico ou farmacêutico dos efeitos indesejáveis que não constem do folheto informativo. Verifique o prazo de validade inscrito na cartomagem e guarde em local fresco e seco. F.F. e Via de Administração/Preço: Diclootec 20 comprimidos - P.V.P. 1.798\$00, R.G. 40%, Estado: 719\$20, Utente: 1.078\$80; R.E. 55%, Estado: 988\$90, Utente: 809\$10; Diclootec 60 comprimidos - P.V.P. 4.585\$00, R.G. 40%, Estado: 1.834\$00, Utente: 2.751\$00, R.E. 55%, Estado: 2.521\$80, Utente: 2.063\$20. CONF. Nº 560/141739 - CAPITAL SOCIAL: 587 000 000\$00 REGISTO Nº 20459 C.R.C. DE LISBOA



# 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.

**Mínuta 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<sup>®</sup>

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<sup>®</sup>**  
Diacereína

EMBALAGEM

Cartivix 50 mg X 20 cáps. 2.772\$00

Cartivix 50 mg X 60 cáps. 7.069\$00

P.V.P.

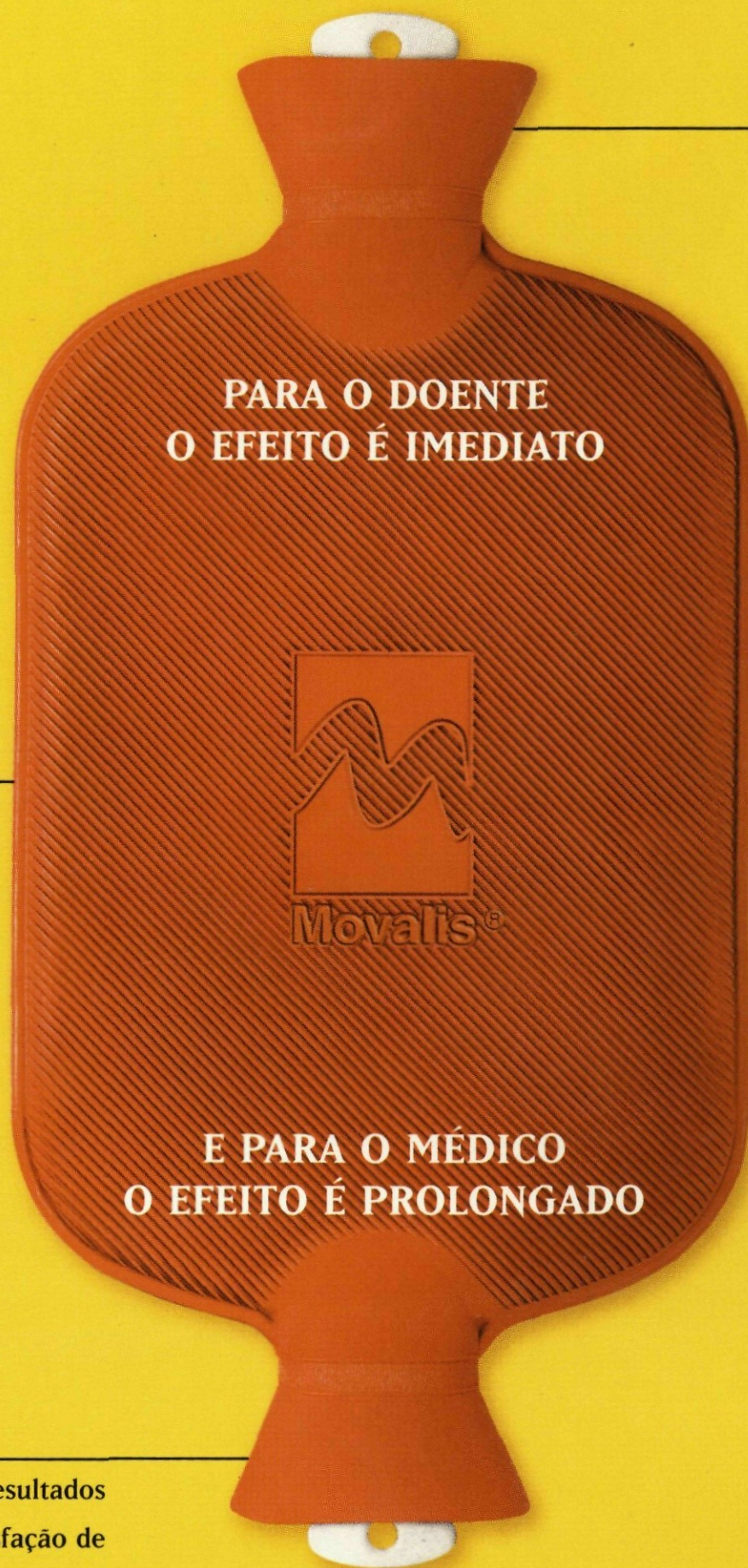
**1. DESIGNAÇÃO COMERCIAL DO MEDICAMENTO CARTIVIX. 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Uma cápsula contém: Diacereína 50,0 mg. A diacereína é a forma acetilada do ácido carboxílico di-hidroxi-antraquinona de refina. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas. **4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** **4.1 Indicações 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 ação lenta, recomendado no tratamento da osteoartrose. Devido ao seu lento início de ação, 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** Antiácidos 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, íc. salicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, fenbufeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, valproato de sódio, fenitoína, tolbutamida, glibenclamida ou clorpropamida. A administração concomitante de diacereína e de antagonistas dos receptores da histamina H<sub>2</sub> 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, em função da dose administrada, 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 cartilaginosa. 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 <sup>14</sup>C (diacereína) ou com refina <sup>14</sup>C, 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<sub>max</sub>), 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 amostras posteriores à de C<sub>max</sub>, se observou um ligeiro aumento da taxa de refina conjugada/não conjugada no plasma. Valores t<sub>max</sub> 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 não faz desviar C<sub>max</sub> para valores mais baixos e t<sub>max</sub> para valores mais elevados, provocando uma biodisponibilidade 13% mais elevada que a esperada a partir da alteração da AUC. As semividas de eliminação plasmática (t<sub>1/2</sub>) 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<sub>ss</sub>/F, determinado a partir da constante de velocidade à fase terminal e a depuração total Cl<sub>tot</sub>/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), predominantemente, no entanto, a percentagem de conjugados (> 90%). Nas fezes são apenas recuperadas quantidades mínimas 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** À 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 Conteúdo das cápsulas:** Lactose IH<sub>2</sub>O, 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** Nenhuma. **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 Farmacêutica, S.A. Apartado 165 - Abrunheira 2710 - Sitra **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 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.

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



 **Boehringer  
Ingelheim**

**Movalis®**  
meloxicam

**O anti-inflamatório  
que actua no sítio certo.**