



SESSÕES DO PROGRAMA

SESSÕES DO PROGRAMA

QUINTA-FEIRA, 10 DE DEZEMBRO

08h30: Abertura do Secretariado

09h00-10h30: *Flash Reumatológico*

Presidente: Manuela Micalalelo

Moderador: Inês Cunha

UTILIZAÇÃO DE VACINAS EM DOENTES REUMÁTICOS
IMUNODEPRIMIDOS

Sara Cortes

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

As infecções são uma importante causa de morbilidade e mortalidade nos doentes reumáticos imunodeprimidos, tendo estes um risco aumentado destas não só pela terapêutica imunomoduladora como pela disfunção subjacente do sistema imune destes doentes.¹

Múltiplos factores estão implicados no aumento de risco de infecção nos doentes reumáticos. Por exemplo doentes com Lúpus eritematoso sistémico (LES) podem ter deficiências inatas ou adquiridas na clearance de determinadas infecções. Na Artrite Reumatóide (AR) verifica-se um maior risco de infecção, mesmo na ausência de imunossupressão. A existência frequente de comorbilidades como Diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática também contribuem para o maior risco de infecções, bem como hospitalizações ou cirurgias ortopédicas, relativamente frequentes em doentes com AR.

Cada vez mais relevante no aumento de risco infeccioso é a utilização de terapêuticas imunossupressoras, em particular o uso generalizado de terapêutica biotecnológica potente - o aparecimento de infecções menos comuns na população imunocompetente como tuberculose e infecções fúngicas é uma realidade nos doentes sob forte imunossupressão, o que implica um rastreio e monitorização rigorosos.²

Recomendações gerais de Vacinação

Não existem *guidelines* para todas as vacinas em doentes com doença reumática específica. Reco-

menda-se que os doentes com patologia reumática autoimune recebam as habituais vacinas inactivadas segundo esquema standard, o que inclui pelo menos a vacina anual da gripe e a vacina pneumococcica 23 (Pneumo 23). As recomendações para as outras imunizações disponíveis são menos claras.

Vacinas vivas *versus* inactivadas

Estão disponíveis duas principais categorias de vacinas: vivas e inactivadas. Regra geral admite-se que as vacinas inactivadas possam ser administradas seguramente em indivíduos com a imunidade alterada e devem ser doseadas em adultos de acordo com as *guidelines* em vigor, embora a sua eficácia possa ser menor devido ao comprometimento da imunidade. As vacinas vivas não são recomendadas em doentes imunodeprimidos; as mais comuns nesta categoria são: poliomielite (oral), varíola, vacina da gripe viva atenuada, BCG, febre tifóide (oral), tríplice (sarampo, papeira e rubéola).

Imunossupressão-conceito

Existem várias opiniões sobre a definição de imunossupressão. Muitos Reumatologistas consideram os indivíduos com patologia reumática autoimune imunocomprometidos pela doença subjacente, independentemente da medicação em curso. Contudo existem condições e circunstâncias compiladas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)³ consideradas de risco para imunocompetência alterada, devendo a administração de vacinas vivas ser evitada nestes casos:

1. Utilização de terapêuticas biotecnológicas anti TNF (adalimumab, infliximab, etanercept). Os Reumatologistas também incluem terapêutica anticelulas B, anakinra e inibidor da co-estimulação
2. Leucemia activa, linfoma ou outra doença maligna afectando medula óssea/sistema linfático
3. Infecção VIH e naqueles com contagem linfócitos CD4 menor ou igual a 200/mm³
4. Utilização de doses elevadas de corticosteroides (≥20 mg/dia prednisona ou equivalente por pe-

ríodo ≥ 2 semanas). Corticoides inalados, tópicos, intra ou peri articulares não são considerados contra-indicação para administração de vacina viva

5. Evidência clínica ou laboratorial de imunodeficiência celular
6. Transplante de células hematopoiéticas estaminais
7. Gravidez
8. Doença aguda severa

O CDC ACIP recomenda que, quando possível, os doentes devem receber as vacinas 2 ou mais semanas antes do início da terapêutica imunossupressora o que inclui medicação, radioterapia ou esplenectomia. Em relação a vacinação após terapêutica imunossupressora o CDC ACIP recomenda que a administração desta (viva ou inactivada) seja protelada pelo menos 1 mês após doses elevadas de corticoides sistémicos (≥ 20 mg/dia prednisona) para evitar complicações e maximizar a resposta imunitária. Recomenda-se também o protelamento da vacinação por pelo menos 3 meses após quimio ou radioterapia por doença maligna.

Recomendações para Imunizações específicas

Os doentes devem receber a vacina da gripe sazonal anual, injectável. Não devem fazer a vacina viva atenuada (spray nasal) (CDC ACIP).

Devem fazer a vacina 23- pneumocócica polisacarídea (pneumo 23).⁴

Deve-se considerar a administração da vacina haemophilus influenza tipo B em adultos imunocomprometidos que não tenham recebido esta vacina na infância

Não existem *guidelines* específicas para a vacina meningocócica nas doenças reumáticas autoimunes. Contudo, nos doentes com deficiência da fracção C3 do complemento ou outras deficiências do complemento, a vacinação deve ser considerada.

A vacina da Hepatite A (forma inactivada) pode ser seguramente administrada em doentes imunocomprometidos, embora a sua eficácia possa estar comprometida.

Também a vacina da Hepatite B pode ser seguramente administrada, uma vez que se trata de uma imunização pela inoculação de um antígeno (HbS), não sendo portanto uma vacina viva. Mais ainda, esta vacinação reveste-se de particular importância devido ao número crescente de casos reportados de hepatite B em doentes sob terapêu-

tica biológica, embora a maioria destes casos representem reactivações de infecção latente por HBV.⁵

Não existem recomendações específicas sobre a imunização para tétano, difteria e tosse convulsa. Podem, no entanto, ser administradas em doentes imunodeprimidos, pois são inactivadas ou toxoides. Se a vacinação tétano/difteria foi há mais de 10 anos recomenda-se que se faça um reforço a cada 10 anos. No caso da tosse convulsa basta uma revacinação em adulto, sem necessidade de reforço.

Em relação à vacina do Vírus Papiloma Humano (HPV), indicada para prevenção em adolescentes de complicações associadas ao HPV (displasia/cancro colo do útero), também não foi estudada em doentes imunocomprometidos. Sendo uma vacina inactivada a sua utilização deve ser ponderada em mulheres até aos 26 anos.

Actualmente existe uma pandemia da gripe A (vírus H1N1), que embora seja muito contagiosa, não é mais letal que outras epidemias sazonais de gripe. A maioria dos doentes reumáticos inclui-se em grupos de risco para complicações graves da gripe A, pelo que se recomenda medidas profiláticas rigorosas. A vacina foi recentemente introduzida no mercado e pode ser uma arma importante no combate à propagação do vírus nestes doentes.

As pessoas de contacto directo com o doente imunodeprimido devem ter as imunizações actualizadas para prevenção de contágio. A vacinação destas pessoas com a vacina oral da polio deve ser evitada no caso de contacto próximo com o doente, pois pode propiciar propagação do vírus.

Em conclusão, as infecções são uma causa *maior* de morbidade nos doentes reumáticos. A vacinação apropriada é uma arma importante na prevenção de algumas infecções. Embora exista a questão de potencial indução ou agravamento de doença autoimune pela vacina, a evidência disponível demonstra a segurança da vacinação apropriada nas doenças reumáticas, não existindo actualmente indicação para evitar essas vacinas, pelo risco de indução ou agravamento de doença reumática.

Referências

1. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:281-291.
2. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDS and infections in rheumatoid

- arthritis. *Autoimmun Rev.* 2008;8:139-143.
3. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-15):1-48.
 4. Elkayam O, Paran D, Burke M, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity.* 2005;38:493-496.
 5. Hanbali A, Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following rituximab therapy. *Am J Hematol.* 2009;84:195.

DOENTE COM FERRITINA ELEVADA – O QUE FAZER?

Rui Figueiredo, Manuela Parente

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

A elevação da ferritina é um problema clínico comum. O diagnóstico diferencial é extenso e por vezes a investigação etiológica é difícil. Com base numa revisão de literatura e em estudos recentes propomos uma abordagem sistemática deste problema de forma a atingir de forma eficaz um diagnóstico precoce.

A sobrecarga de Ferro ocorre habitualmente com valores de ferritina sérica superiores a 1.000µg/L e deve ser distinguida da elevação da ferritina (entre 300 e 1.000µg/L). Nos casos de elevação simples da ferritina o diagnóstico diferencial é extenso e os demais dados clínicos e laboratoriais são essenciais para o correcto diagnóstico. Cerca de 25% dos doentes apresentam Hemocromatose, sendo os restantes 75% distribuídos por outros diagnósticos.

Com valores superiores a 1.000µg/L as possibilidades diagnósticas são mais restrictas. A Hemocromatose, a Doença Hepática Alcoólica e a Doença Hepática não-Alcoólica são os diagnósticos que representam cerca de 66% dos doentes.

CIRURGIA DA OBESIDADE E DOENÇA REUMÁTICA

Filipe Barcelos

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

A obesidade é uma doença em que a acumulação excessiva de gordura corporal tem um efeito adverso na saúde, levando a diminuição da esperança de vida e/ou aumento da incidência de vários problemas de saúde – doenças cardiovasculares, diabetes, problemas respiratórios, osteoartrose, entre outros. A OMS declarou a obesidade uma epi-

demia global, com prevalência crescente, tendo um impacto significativo na economia e gastos com a saúde nos países ocidentais. Além de estar implicada na patogénese de algumas patologias reumatológicas, como a osteoartrose, a lombalgia e problemas nas articulações de carga, a obesidade é mais prevalente em doentes reumáticos do que na população geral, condicionando maior morbidade, limitação funcional e risco cardiovascular.

A obesidade é definida pelo Índice de Massa Corporal (IMC) e também avaliada em termos de distribuição da gordura corporal pelo índice cintura-anca, parâmetros que são utilizados na classificação e orientação terapêutica da obesidade. O tratamento de primeira linha consiste em dieta, exercício e terapia comportamental, e caso estas medidas falhem, podem ser utilizados fármacos anti-obesidade. O maior problema deste tipo de abordagem é a sua incapacidade em manter um peso corporal reduzido na maior parte dos doentes obesos, havendo uma alta incidência da ineficácia em sustentar no tempo uma perda de 10% de peso com este tipo de tratamento. Para doentes com obesidade grave (IMC superior ou igual a 40Kg/m² ou superior a 35 com comorbidade relacionada com a obesidade, que tenham pelo menos 5 anos de evolução da sua obesidade e múltiplos tratamentos médicos devidamente orientados neste período de tempo e que tenham sido ineficazes) a cirurgia bariátrica é uma opção de tratamento cada vez mais recomendada. Três grandes tipos de cirurgia se desenvolveram: cirurgias malabsortivas – *bypass* intestinal (jejunoileal ou jejunocólico), cirurgias restritivas (gastroplastias, horizontal, vertical calibrada, gastrobandoplastias, não ajustável, ajustável), e cirurgias mistas – *bypass* (*bypass* gástrico, diversão biliopancreática, diversão biliopancreática com switch duodenal). A cirurgia da obesidade geralmente resulta em maior perda ponderal que o tratamento convencional, e leva a melhoria da qualidade de vida e em doenças relacionadas com a obesidade, como a HTA e a diabetes.

São ainda poucos os estudos sobre os efeitos da cirurgia bariátrica na dor, qualidade de vida e desempenho funcional em doentes reumáticos. No entanto, sendo bem conhecido o efeito da sobrecarga ponderal e do excesso de massa gorda na morbidade relacionada com diversas situações, desde os problemas loco-regionais até às formas difusas de envolvimento articular, como a artrite

reumatóide, existe uma base teórica para a recomendação da cirurgia da obesidade nestes doentes. Actualmente não existem ainda dados suficientes para se elaborarem critérios de selecção tendo por base as manifestações reumatológicas, pelo que estes doentes, quando demonstrarem falência dos tratamentos convencionais, devem ser avaliados em consulta especializada em Obesidade, para averiguação de eventual indicação cirúrgica.

ANTICOAGULAÇÃO E DOENÇA REUMATOLÓGICA

Dina Medeiros

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Introdução: Os doentes com patologia reumática, sobretudo com doença difusa inflamatória crónica, representam um grupo de doentes cujas manifestações/complicações da doença primária implicam frequentemente a necessidade de terapêutica com anticoagulantes. Nesta apresentação serão referidas considerações especiais referentes à anticoagulação na reumatologia, bem como abordadas recomendações relativas ao manuseamento desta terapêutica.

Apresentação: A apresentação abordará 2 temas principais: I) As patologias reumatológicas cuja semiologia/complicações determinam a utilização de terapêutica com anticoagulantes; II) As recomendações internacionais no manuseamento de fármacos anticoagulantes, sobretudo aquando de intervenções com risco hemorrágico significativo.

I. O Síndrome Antifosfolípidos, Primário ou Secundário, constitui o paradigma da patologia reumática cujo tratamento e profilaxia se baseia na antiagregação e anticoagulação. Contudo, várias são as patologias do foro reumatológico cujas manifestações, e sobretudo complicações, podem determinar este tratamento. Estas incluem o Lupus Sistémico Eritematoso, a Artrite Reumatóide, a Esclerose Sistémica, e algumas formas de vasculite primária. As manifestações potencialmente tratadas com anticoagulação, nesse grupo de doenças, surgem como resultado de fenómenos artério-venosos/tromboembólicos, primários à patologia de base, ou secundários a complicações cardiovasculares (disrritmia, dilatações aneurismáticas ou insuficiência cardíaca, pe.).

II. Em termos de prática clínica, existem recomendações relativamente consensuais quanto ao manuseamento da terapêutica com anticoagulantes. Vários aspectos devem ser tomados em consi-

deração aquando da introdução e manutenção desta forma de tratamento/profilaxia, designadamente: a) risco/benefício específico; b) idade; c) gravidez; d) co-morbilidades; e) terapêutica adjuvante; f) intervenções médico-cirúrgicas – tipo de intervenção, duração, risco total de trombofilia/hemorragia. As diferentes abordagens recomendadas internacionalmente dependem da estimativa individualizada do risco hemorrágico/trombótico. Serão referidos alguns destes protocolos, sobretudo os que se referem às técnicas reumatológicas e à abordagem peri-operatória.

Conclusão: Em resumo, o conhecimento de aspectos específicos das patologias reumatológicas aquando da administração de terapêutica anticoagulante, bem como da abordagem recomendada no manuseamento desses fármacos, é fundamental e deve ser tomado em consideração, principalmente aquando de intervenções com risco hemorrágico.

E-DOCTOR – NOVAS TECNOLOGIAS E SEGUIMENTO DO DOENTE REUMÁTICO

Luis Cunha Miranda

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Num mundo em crescente transformação a prática médica tem sofrido nos últimos anos uma revolução de acesso ao conhecimento pela utilização cada vez mais massiva do uso da *internet*.

A utilização de sistemas de registo de dados clínicos (fichas clínicas) em formato electrónico e uma maior necessidade de sistematização de dados e de quantificação de indicadores de qualidade na prática médica agravam a frágil relação médico-doente já por si tão débil pela pressão do tempo.

Os doentes cada vez mais informados/deformados pela *internet* procuram não apenas resposta mas avaliam o médico na sua actuação à luz dos duvidosos conhecimentos obtidos.

Mas a opção do médico é combater na sua trincheira o avanço imparável das novas tecnologias e dos cyber doentes ou por outro lado contra-atacar utilizando o que de novo e de bom as tecnologias de informação podem oferecer.

Informação e formação: a utilização de plataformas de *e-learning* já disponíveis para internos através da EULAR deverão ser replicadas para especialistas e os médicos deverão pressionar e procurar que as instituições que os congregam (SPR,

APMGE, SPMFR, etc) lhes ofereçam uma formação continua validada e isenta. A plataforma web pode ser uma ferramenta fundamental para no seu tempo e ao seu ritmo o médico poder manter informado e dar sugestões de auto-formação.

Resposta a questões prementes na consulta: a dúvida no diagnóstico ou terapêutica são facilmente respondidos com recurso à PubMed ou a sites como o Scielo imprimindo-se os artigos e lendo-se na altura. O prontuário do Infarmed ou do Índice Nacional Terapêutico poderá responder de forma mais rápida que as versões em papel a dúvidas na prescrição.

A utilização do FRAX *online* permite determinar o risco de fractura osteoporótica e assim motivar ou não a prescrição de fármacos.

Seguimento dos doentes: A utilização de bases de dados nacionais para o seguimento dos doentes reumáticos sob terapêutica biotecnológica que existe há vários anos na Europa e que em Portugal existe desde 2008 veio pôr em evidência as potencialidades de um seguimento mais apertado dos doentes.

Mas o tempo que consome a avaliação dos doentes leva a uma pouca utilização de métodos padronizados de avaliação dos doentes.

Cada vez mais se sustenta que a utilização de escalas e de inquéritos padronizados de auto-preenchimento tem uma validade semelhante à avaliação clínica em consulta e se complementada por esta elevamos o nível de qualidade assistencial.

Assim, utilizando a tecnologia web e ecrãs de *touchscreen*, poderemos obter as escalas em tempo real antes da consulta melhorando o poder de decisão clínica e o seguimento e evolução dos doentes.

Contudo, uma das dificuldades é que têm de ser realizadas escalas validadas para Portugal e validadas para versão web o que implica um trabalho científico de base muito extenso.

Assim o projecto do IPR para 2010 será validar uma plataforma web de escalas o RheumaTouch que sera aplicado aos doentes antes da avaliação pelo médico e que já se encontra em utilização no IPR.

PRESCRIÇÃO DE HIDROGINÁSTICA E HIDROTERAPÊUTICA

Cândida Monteiro

Fisioterapia, Instituto Português de Reumatologia

AValiação DIAGNÓSTICA DA UVEÍTE EM REUMATOLOGIA

M Sousa, H Madeira

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Algumas doenças sistémicas acompanham-se de inflamação em alguma estrutura ocular e, por vezes, esta é a sua primeira manifestação clínica. De todas as formas de envolvimento ocular que se podem associar a doenças reumáticas sistémicas, as uveítes são as mais frequentes, e as que apresentam maior dificuldade no diagnóstico diferencial.

São a 3ª causa de cegueira em pacientes em idade laboral, nos países desenvolvidos, e a sua incidência é de cerca de 50 novos casos por 100.000 habitantes/ano e o pico de incidência é atingido entre os 20-44 anos.

A uveíte é uma inflamação do tracto uveal, ou seja, da camada intermédia ou vascular do globo ocular. Quanto à localização, pode ser classificada em: anterior (60%), intermédia (5%) e posterior (15%), sendo 20% panuveítes. Quanto à duração, pode ser limitada (<3 meses) ou persistente. Quanto à evolução pode ser aguda, recidivante (recorrência do quadro após 3 meses do término de terapêutica) ou crónica (recorrência do quadro antes de 3 meses do término de terapêutica). Quanto à lateralidade pode ser unilateral (apenas um olho envolvido, nas recorrências pode ser atingido o olho contralateral) ou bilateral (2 olhos envolvidos simultaneamente)

Os sintomas mais frequentes da uveíte anterior aguda são a fotofobia, dor e eritema, e por vezes, discreta diminuição da acuidade visual. As uveítes anteriores crónicas são, na sua maioria, assintomáticas e detectadas apenas em exames de rotina (recomendados em casos de Artrite Idiopática Juvenil, especialmente se associados à presença de ANAs). Nas uveítes posteriores predominam a diminuição da acuidade visual e o aparecimento de «moscas volantes».

Em relação à sua etiologia, cerca de 50% são idiopáticas, 10% são quadros puramente oftálmicos e, em cerca de 40% dos casos, identifica-se uma doença sistémica, geralmente reumática. A probabilidade de estarmos perante um quadro sistémico associado a uma uveíte é maior nas uveítes anteriores ou panuveítes (em 40% dos casos em ambos os grupos). A maioria das uveítes intermédias correspondem a casos idiopáticos e as posteriores a quadros infecciosos (na sua maioria toxoplasmose).

O diagnóstico diferencial de um quadro de uveíte é extenso e complexo. Como tal, o padrão de afectação ocular definido no exame oftalmológico é fundamental na abordagem diagnóstica dirigida às diferentes etiologias. Destes padrões destacam-se: uveíte anterior aguda recidivante unilateral (associada a espondilartropatia); uveíte anterior crónica (artrite idiopática juvenil ou causas puramente oftálmicas); uveíte intermédia (esclerose múltipla ou sarcoidose); vasculite retiniana com ou sem panuveíte (doença de Behcet).

Na sua abordagem diagnóstica é recomendada a realização de radiografia simples do tórax para descartar sarcoidose ou valorizar sinais de tuberculose activa ou latente e serologia luética para descartar sífilis (que podem associar-se a qualquer padrão de uveíte). Os exames analíticos (hemograma, bioquímica, VS, Urina II) são de pouca utilidade diagnóstica. Poder-se-ão realizar outros exames adequados à suspeita clínica, como o HLA B27, radiografia simples da bacia e ANAs.

A criação de consultas multidisciplinares (Reumatologista-Oftalmologista) permite uma unificação de «linguagem» clínica, a aproximação e confluência diagnóstica e terapêutica. Esta abordagem deverá conseguir uma menor morbidade para o paciente e evitar a cegueira.

10h30-10h50: *Coffee break*

MESA REDONDA: DOENÇAS REUMÁTICAS POR MICROCRISTAIS

Presidente: Mário Bexiga

Moderador: Filipe Brandão

O DIAGNÓSTICO: CLÍNICA, LABORATÓRIO E RADIOLOGIA SIMPLES

Herberto Jesus

Reumatologia, Centro Hospitalar do Funchal

Introdução: As histórias das doenças articulares provocadas pela deposição de microcristais exemplificam um dos antípodos da evidência científica. Ao longo de milénios foram descritos relatos apaixonados de semiologia baseados apenas na observação clínica. A importância desmesurada advinha da destruição articular brutal e da impotência funcional. Nos finais do Século XIX surge a evidência radiológica. Em 1961, Hollander e McCarty vi-

sualizam microcristais no líquido sinovial.

A História percorreu dois milénios para o Homem efectuar um diagnóstico acurado e real.

A epidemiologia é predominantemente masculina numa faixa etária que percorre a «meia-idade» e a idade sénior. A radiologia convencional evidencia calcificações e aumento da densidade das partes moles num universo de destruição articular. Os cristais depositam-se nas articulações e são observados por microscopia. A análise da morfologia, das propriedades ópticas e da coloração permitem o diagnóstico. As patologias por microcristais integram-se num complexo de disfunção metabólica múltipla. O prognóstico depende da precocidade do diagnóstico e da adopção de estilos de vida saudáveis.

Gota Úrica

A gota úrica é uma das «entidades históricas» da Medicina. A sua semiologia é um dos quadros clínicos clássicos. Caracteriza-se pelo envolvimento, faseado e por surtos, dos membros inferiores. A artrite inicia-se no 1º dedo do pé («podagra»), progredindo para as outras articulações do pé, joelhos e membros superiores. Nos primórdios da doença, os episódios de artrite são auto-limitados. A ausência de medidas terapêuticas contribui para a diminuição dos espaços inter-crise, destruição articular e insuficiência renal. As imagens de radiologia convencional revelam espaço articular mantido e erosões em «saca-bocado». A análise de microcristais por microscopia de polarização revela a presença de monourato de sódio (cristais em forma de agulha, fortemente birrefringentes com alongação negativa).

Doença por deposição de pirofosfato de cálcio

A doença por deposição de pirofosfato de cálcio foi descrita num grupo familiar em 1958 por Zitnan e Sitaj. Em 1962 Hollander e McCarty visualizam os microcristais por técnicas microscópicas.

Esta entidade apresenta uma plétora de quadros clínicos: pseudogota, «artrite reumatóide-like», pseudo-osteoartrite e pseudo-neuropática.

Pode ser hereditária, idiopática ou estar associada a outras patologias. Envolve predominantemente o punho e os joelhos. As imagens radiológicas são características: calcificação da fibrocartilagem dos meniscos e da cartilagem hialina dos joelhos, do ligamento triangular do punho, da fi-

brocartilagem dos discos inter-vertebrais, da apófise odontóide, as quais são acompanhadas de destruição articular (erosões das sacro-ilíacas e do osso subcondral da sínfise púbica) e de diminuição do espaço articular.

A análise de microcristais por microscopia de polarização revela a presença de pirofosfato de cálcio (cristais de forma rombóide, fracamente birrefringentes com alongação positiva).

Doença por Hidroxiapatite

Os cristais de fosfato de cálcio básico (hidroxiapatite) foram visualizados em 1966 por Hollander e McCarty.

Apresenta-se sob a forma de monoartrite em 67%. Caracteriza-se por calcificação peri-articular (tendões e bursae). Envolve o ombro, o punho, a mão, a coxo-femoral e o disco inter-vertebral.

As imagens radiológicas são características: calcificações exuberantes das estruturas peri-articulares («aspecto enevoadado»/denso), geodos e esclerose reactiva.

A análise de microcristais por microscópio biológico simples, após coloração de vermelho de alizarina S e leitura imediata, revela a presença de material em forma de lâminas concêntricas (forma de cebola) corado de vermelho.

ECOGRAFIA – UM NOVO MÉTODO DE AVALIAÇÃO

Margarida M. Silva

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

As artropatias microcristalinas são um grupo de doenças nas quais há depósitos de vários tipos de cristais nos tecidos articulares e periarticulares. A localização anatómica dos depósitos de cristais detectada por ecografia, método não invasivo, permite a clara diferenciação entre gota e doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.

A ecografia tem um papel no diagnóstico da gota e tem potencial para vir a mudar a nossa atitude terapêutica perante a hiperuricémia assintomática e para monitorização do tratamento da gota, nomeadamente em ensaios clínicos.

Os principais achados ecográficos na gota incluem: 1) Deposição de cristais de monourato de sódio na superfície da cartilagem articular, resultando numa banda hiperecogénica, não sujeita a anisotropia, o «sinal do duplo contorno»; estes depósitos característicos da gota não são facilmente postos em evidência por outros métodos de ima-

gem como as radiografias, a TAC e a RM, e os estudos realizados mostraram que são específicos da gota; 2) Derrame, com vários padrões no líquido sinovial, indo de um líquido completamente anecogénico a colecções preenchidas por agregados de várias formas e graus de ecogenicidade, que é conhecido como «padrão em tempestade de neve» – múltiplos pontos hiperecócicos de tamanho e forma variáveis, no líquido e na membrana sinoviais; 3) Formação de tofos em localizações diversas – os tofos podem apresentar vários graus de ecogenicidade de acordo com a sua densidade, sendo que os mais densos são hipoeecogénicos porque apresentam uma banda superficial hiperecogénica gerando sombra acústica; 4) Erosões - à semelhança do que se passa noutras artropatias, a ecografia na gota detecta mais erosões que as radiografias.

Em doentes com hiperuricémia assintomática demonstrou-se, com ecografia, estruturas semelhantes a tofos e um aumento da vascularização, traduzindo inflamação, o que poderá mudar a nossa atitude terapêutica.

Estudos em que foi feita a medição sequencial do tamanho dos tofos, mostraram que a ecografia também pode vir a desempenhar um papel na monitorização do tratamento da gota, nomeadamente em ensaios clínicos.

Na doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio (DDCPC) as características ecográficas principais são: 1) Deposição de cristais na cartilagem articular de forma distinta da da gota: os cristais formam depósitos no interior da cartilagem, que aparecem como pontos ou como uma linha hiperecogénica, que não originam sombra acústica; estas imagens são muito específicas da DDCPC; 2) Calcificações das fibrocartilagens, que também aparecem como pontos hiperecogénicos, arredondados ou de forma mal definida; estas calcificações são mais facilmente colocadas em evidência nos meniscos e na fibrocartilagem triangular do carpo, onde é necessário o exame dinâmico para confirmar a sua localização exacta; 3) Depósitos focais nos tendões.

Apesar do que ficou dito acima, saliente-se que o estudo das artropatias microcristalinas por ecografia é relativamente recente e há vários aspectos que despertam interesse para futuras avaliações.

REVISÃO DO TRATAMENTO CLÁSSICO

Cláudia Miguel, Maria Jesús Mediavilla

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Introdução: As Doenças Reumáticas Microcristalinas são um grupo de patologias caracterizado pela deposição de cristais nas estruturas articulares e peri-articulares. A acumulação destes «corpos estranhos» desencadeia crises inflamatórias inicialmente agudas e muito dolorosas, mas que podem tornar-se crónicas e progredir para lesões estruturais, se não tratadas. As Doenças Reumáticas Microcristalinas mais prevalentes são a Gota Úrica, resultante da deposição de cristais de Monurato de Sódio, e a Doença por Deposição de Cristais de Pirofosfato de Cálcio (DDCPC), também chamada Pseudogota ou Condrocálcinose. Por se tratar geralmente de doentes com idade avançada, é frequente a coexistência de outros problemas de saúde. Na prática clínica, a associação de patologias como a doença péptica, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal crónica dificultam a abordagem farmacológica destes doentes.

Objectivos: Rever as opções de tratamento clássico das Artropatias Microcristalinas, incluindo medidas farmacológicas e não farmacológicas. Abordar as dificuldades no tratamento de doentes com patologia gastrointestinal, cardíaca e/ou renal associadas.

Material e métodos: Revisão da Literatura acerca do tratamento das Artropatias Microcristalinas, nomeadamente a Gota Úrica, a DDCPC, as doenças por deposição de Cristais de Hidroxiapatite e outros Fosfatos Básicos de Cálcio.

Resultados: A abordagem multidisciplinar do doente com artropatia microcristalina deve englobar a educação para hábitos alimentares saudáveis, a promoção de exercício físico adaptado às características do doente, a terapia farmacológica, a reabilitação e eventualmente o tratamento cirúrgico. Nas artropatias microcristalinas em geral, os tratamentos sintomáticos clássicos continuam a ser eficazes e bastante utilizados, nomeadamente a Colchicina e os Anti-inflamatórios não esteróides (AINE). O tratamento etiológico, ou seja, remoção dos depósitos de cristais, pode ser farmacológico no caso da Gota (Alopurinol e outros hipouricemiantes) mas não nas restantes artropatias microcristalinas. O tratamento cirúrgico pode ser necessário no caso de dor intratável, destruição articular com impotência funcional e na remoção de tofos volumosos.

O tratamento das co-morbilidades metabólicas frequentemente associadas, nomeadamente a obesidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial é fundamental no prolongamento da vida

dos doentes. Inclusivamente, alguns hipolipemiantes e anti-hipertensores parecem ter um papel hipouricemiante muito útil.

Conclusões: Apesar de os tratamentos clássicos serem eficazes, colocam-se alguns problemas na abordagem dos doentes com artropatias microcristalinas, pelo que é fundamental conhecer as opções terapêuticas disponíveis. No futuro, novos fármacos poderão vir a melhorar a qualidade de vida destes doentes.

NOVIDADES TERAPÊUTICAS

Eugénia Simões

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

O tratamento médico actual da gota úrica pode-se considerar relativamente satisfatório, exceptuando-se, no entanto, algumas situações:

- A toxicidade/intolerância a doses eficazes da colchicine, necessárias para o controlo da crise aguda e para o tratamento inter-crítico
 - A incapacidade que o médico, por vezes tem em garantir valores de uricémia inferiores ou igual a 6 mg/dl, dado que isso obriga à utilização de elevadas doses de alopurinol
 - Por sua vez, o alopurinol não é um fármaco isento de riscos, com alguma incidência de fenómenos de hipersensibilidade (estima-se que possa ocorrer em cerca de 20% de todos os doentes gotosos)
 - A insuficiência renal (muitas vezes co-existente com situações de hiperuricémia) contra-indica também o uso de doses elevadas de alopurinol
 - Por último, a falta, no mercado português, de alternativa médica ao alopurinol
- Nesse sentido, estão a ser investigados os seguintes produtos (o febuxostat foi aprovado pela FDA)

Inibidores da xantina-oxidase

- Febuxostat – inibidor xantina-oxidase, não purínico, não associado a reacções de hipersensibilidade. No estudo CONFIRMS, em mais de 2.200 doentes gotosos de ambos os sexos, a dose diária de 80 mg/dia de febuxostat demonstrou ser clínica e estatisticamente superior à dose de 40 mg e de alopurinol 300mg num período de 6 meses. Não foram registadas reacções adversas graves
- Oxipurinol – metabolito activo do alopurinol, menos alergeno

Activadores da uricase

- Rasburicase – já disponível noutras indicações (neoplasias)
- Pegloticase – em infusão endo-venosa de 8 mg cada 2 ou 4 semanas, em doentes com gota não controlada, foi eficaz no controlo da uricémia e na prevenção de crises agudas de gota *versus* placebo.

Uricosúricos

- RDEA594 – uricosúrico que inibe a acção do transportador tubular de urato (URAT 1). A utilização de 200 ou 400 mg/dia foi semelhante ao alopurinol e superior ao placebo no controlo da uricémia

Antagonistas da IL-1

- Pensa-se que a inter-leucina 1 seja o mediador inflamatório mais importante durante uma crise aguda de gota
- Rilonacept – Proteína de fusão do receptor solúvel Fc da IL-1, dada 160 mg por via subcutânea, durante 16 semanas, teve uma acção semelhante ao alopurinol na redução da uricémia e prevenção de crises.
- Canakinumab – Antagonista do receptor da IL-1 β ; em infusão semestral poderá ser uma alternativa
- Alimentos ricos em ácido orótico (uricosúrico natural), como o leite magro podem tornar-se numa terapêutica adjuvante da gota úrica

No que toca a outra doença por deposição de microcristais, a condrocalcinose, há indicadores que o metotrexato pode ser útil nas formas refractárias ao tratamento convencional.

11h50-13h00: Simpósio Terapêutico**13h00-14h30: Almoço****14h00-14h30: «Um café junto dos Stands da Indústria Farmacêutica»****14h30-15h15: Conferência Plenária**

Presidente: J. Vaz Patto

Moderador: Margarida Cruz

DEVEMOS REPENSAR A TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATÓIDE?

João Eurico Fonseca

Reumatologia, Hospital de Santa Maria

A artrite reumatóide (AR) é a doença reumática crónica maior impacto tem na actividade dos Serviços de Reumatologia e contribui decisivamente para a relevância social das doenças reumáticas. A capacidade de alterar de forma inequívoca o curso desta doença foi, até muito recentemente, limitado e, na prática, os doentes progrediam inexoravelmente para a incapacidade. Esta situação devia-se ao desconhecimento da etiopatogenia destas doenças e à falta de investimento na procura de novas soluções terapêuticas. Por outro lado, a inexistência de uma verdadeira capacidade de influenciar a história natural da doença condicionava também a atitude médica, centrada na noção de que era preciso gerir uma patologia crónica e não no controlo rápido de uma situação potencialmente aguda que urgia limitar e evitar que se gerassem mecanismos de perpetuação. O esclarecimento das principais vias fisiopatológicas desta doença e o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas contra alvos específicos elevaram a capacidade de controlar a AR a um patamar nunca antes imaginado e posicionaram o objectivo terapêutico na remissão.

16h15-16h35: Novidades Terapêuticas em 15 Slides

Presidente: António Alves de Matos

Moderador: Cristina Catita

ESCLEROSE SISTÉMICA

Paulo Clemente Coelho, Inês Gonçalves

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo com uma fisio-patologia complexa onde participam factores imuno-inflamatórios, os quais parecem ser desencadeantes de processos de vasculopatia e de fibrose tecidual. Tratando-se de uma doença rara (1:10000 habitantes), e com alguma heterogenia fenotípica, em parte devido ao envolvimento multi-órgão, tem sido difícil obter estudos com poder estatístico suficiente que permitam avaliar com segurança as possíveis alternativas terapêuticas.

Apesar de ser considerada a doença reumática «madrasta» em relação aos tratamentos propostos para a sua abordagem, nos últimos anos novos conhecimentos têm sido adicionados na abordagem clínica e terapêutica da doença e das suas complicações, de que são exemplo a aprovação de indi-

cações para o emprego de fármacos no tratamento da Hipertensão Pulmonar (HTP) e das úlceras digitais (UD) em doentes com ES.

Recentemente (2008), foi publicada pela EULAR uma série de 14 recomendações de peritos, baseadas na evidência científica, em relação ao tratamento da ES. Destas recomendações salientamos: o uso dos inibidores dos canais de cálcio, como primeira linha no tratamento do Fenómeno de Raynaud (FR) suficientemente intenso para receber tratamento, a utilização de prostanoídes (iloprost) para o tratamento de UD mais graves derivadas da vasculopatia periférica e do bosentano para redução do número de novas UD em doentes de risco; a utilização dos bloqueadores do receptor da endotelina, bosentano e sitaxentan (dados do ambrisentan não disponíveis à data), do sildenafil (dados do tadalafil e vardenafil não disponíveis à data) e do epoprostenol no tratamento da HTP; a possibilidade de que o uso precoce do metotrexato em doentes com ES difusa possa prevenir o avanço da fibrose cutânea; o tratamento com ciclofosfamida no envolvimento intersticial pulmonar progressivo e significativo; o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina da crise renal associada à ES.

Em relação aos principais fármacos utilizados no tratamento da ES salientamos as seguintes orientações consolidadas por dados recentemente publicados.

a) Tratamentos imunomoduladores

- **Ciclofosfamida (CFF)**
A evidência mais recente produzida por estudos randomizados e meta-análise sugerem que a CFF poderá ter um efeito positivo na doença do interstício pulmonar associada à ES, devendo preferir-se a administração por ciclos IV, seguida pela utilização de outro imunossupressor (exemplo: azatioprina). A associação de CFF a imatinib poderá ter um efeito positivo, principalmente em doentes com envolvimento pulmonar mais grave. A utilização de CFF poderá também ter um efeito benéfico a nível cutâneo. A toxicidade potencial do fármaco deve ser levada em conta quando confrontada com o seu potencial benefício.
- **Micofenolato de Mofetil (MMF)**
Existe alguma evidência recente dos possíveis efeitos benéficos do MMF a nível do envolvimento cutâneo e da fibrose pulmonar nos doentes com ES. Podendo este fármaco ser visto como uma potencial alternativa à CFF em de-

terminadas situações.

- **Metotrexato (MTX)**
O possível efeito benéfico do MTX no envolvimento cutâneo da ES parece ser mais pronunciado quando utilizadas doses iguais ou superiores a 15 mg/semana. Este fármaco, quando excluída qualquer contra-indicação, é a escolha na imunomodulação da ES associada a miosite ou a artrite.
 - **Azatioprina (AZP)**
O principal papel da AZP no tratamento da ES parece estar ligado à manutenção da imunossupressão após indução com CFF, sendo também utilizada, apesar da menor evidência publicada, como uma primeira opção em quadros menos graves de envolvimento intersticial pulmonar ou quando a CFF não pode ser uma alternativa. Alguns autores descrevem também um possível efeito benéfico na pele esclerodérmica.
 - **Tolerância ao colagénio humano do tipo I**
A indução de tolerância com colagénio tipo I de origem bovina poderá diminuir a intensidade de envolvimento cutâneo em cerca de 20%, este efeito, ainda em investigação, poderá ser mais pronunciado nos doentes com esclerodermia mais grave.
 - **Transplante medular autólogo de *Stem cell* hematopoiéticas**
A técnica de imunossupressão em alta dose seguida de transplante autólogo, continua a ser uma opção para casos mais graves, sendo que a alta mortalidade inicialmente descrita tem vindo a diminuir conforme atestam dados mais recentes de grupos holandeses e franceses em que a sobrevida foi de: aos 5 anos (96%) e aos 7 anos (85%). Os dados apontam para uma melhoria do score cutâneo superior a 20%.
 - **Imunoglobulina endovenosa**
Estudos abertos sugerem um benefício no índice cutâneo.
 - **Plasmoforese**
Associação da plasmoforese com imunomoduladores apontam para um efeito benéfico cutâneo e na progressão de envolvimento de órgão. No entanto, os dados não são fáceis de analisar devido a serem baseados em estudos abertos e em que se associaram diferentes imunomoduladores.
- #### b) Terapêuticas biotecnológicas
- **Anti-TNF**
A utilização dos Anti-TNF, na evidência actual, deve ser excepcional e provavelmente reserva-

da a certos casos de doentes com síndromes intrincadas ou com doença inflamatória activa grave. Existe a possibilidade de um efeito deletério destes fármacos em doentes sem doença inflamatória significativa.

- Rituximab - anti-CD20 (RTX)
Os dados são controversos e escassos. Um estudo utilizou o RTX associado ao MTX com melhoria do score cutâneo (incluindo biopsia cutânea). Outro estudo em que o RTX foi utilizado isoladamente não revelou qualquer efeito significativo.
- c) Terapêuticas anti-fibróticas
- D-penicilamina (D-P)
Este agente quelante bloqueia as ligações cruzadas do colagénio, tendo perdido força no tratamento da ES após 1999, quando um estudo randomizado comparando alta dose com baixa dose de D-P não revelou benefício significativo. Recentemente foi publicado um estudo retrospectivo que sugere um efeito positivo da D-P no envolvimento cutâneo e de órgão em doentes com ES. Atendendo aos dados publicados e aos possíveis efeitos adversos da D-P o seu uso na ES continua controverso.
 - Relaxina
Esta hormona com efeito relaxante muscular (gravidez) e possível acção anti-inflamatória e anti-fibrótica, não revelou nenhum efeito benéfico em doentes com ES num estudo publicado recentemente. Nesse mesmo estudo foram encontrados mais casos de crise renal esclerodérmica nos doentes tratados com relaxina, pelo que a sua utilização deve ser contra-indicada nesta patologia.
- d) Imatinib e *Transforming Growth Factor β*
- Imatinib
Este bloqueador da tirosina quinase, usado no tratamento da leucemia mielóide crónica, é um dos fármacos promissores da terapêutica da ES, nomeadamente quanto ao componente esclerodérmico, e possivelmente também quanto ao envolvimento pulmonar intersticial.
 - *Anti-Transforming Growth Factor β*
Estudos recentes de pequena dimensão (fase I e II) sugerem uma possível redução no score cutâneo em doentes com ES.

Para responder aos desafios do tratamento de uma doença poli-facetada como a ES será necessário no futuro rever os critérios de diagnóstico da doença, permitindo uma abordagem terapêutica

mais precoce da doença e um provável ganho de eficácia no seu tratamento. A referenciação precoce dos doentes para consultas de especialidade, e a utilização de meios complementares, como a capilaroscopia do leito ungueal e a avaliação laboratorial dirigida, poderão permitir uma maior probabilidade de sucesso terapêutico da ES.

OSTEOPOROSE – NOVAS ESTRATÉGIAS

José Carlos Romeu

Reumatologia, Hospital de Santa Maria

Disponíveis terapêuticas eficazes e seguras na prevenção das fracturas osteoporóticas, e conhecidos os factores que permitem identificar «quem tratar», as opções terapêuticas dependem essencialmente da eficácia demonstrada por cada fármaco para cada tipo de fractura (vertebral, não vertebral e da anca) e da «grandeza» do risco apresentado pelo doente para cada um desses tipos de fractura, dos seus potenciais efeitos adversos e das contra-indicações específicas tendo em consideração o género, a idade e as co-morbilidades, assim como da preferência individual, por parte do doente, e mesmo da previsão, por parte do médico, da *compliance* do doente em função da modalidade posológica (via de administração e sua periodicidade). Se a duração mínima da terapêutica está bem estabelecida, já a duração da mesma, em função da sua eficácia e segurança, é mais discutível e baseada essencialmente em extra-polações de efeitos sobre os designados parâmetros substitutos (densidade mineral óssea) ou de comparações de taxas de incidência de fractura ao longo da duração do tratamento em extensões não controladas e «abertas» (sem ocultação) dos estudos de referência, sendo comumente uma decisão caso a caso baseada na gravidade da situação (risco de fractura), do seu efeito sobre a densidade mineral óssea e na incidência de fracturas, para além da sua tolerabilidade e da ausência de efeitos adversos.

Recentes propostas de novas estratégias terapêuticas envolvendo a exploração da potenciação do efeito terapêutico pela associação, em sincronismo ou sequencial, de fármacos anti-reabsortivos a fármacos estimuladores da formação óssea, merecem uma análise criteriosa, nomeadamente considerando que as mesmas resultam essencialmente do efeito dessas associações sobre parâmetros substitutos (densidade mineral óssea) sem resultados efectivos sobre a redução do risco de frac-

turas, e a muito difícil, se não mesmo na prática impossível, demonstração, em ensaios clínicos randomizados, da superioridade dessas novas estratégias em relação às correntes abordagens terapêuticas actualmente baseadas numa robusta evidência científica.

TERAPÊUTICA BIOTECNOLÓGICA – NOVAS OPÇÕES

Helena Santos

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Nos últimos 10 anos, a Reumatologia foi das áreas médicas em que se assistiu a uma maior revolução na terapêutica das doenças inflamatórias crónicas, com particular destaque para a Artrite Reumatóide. Contribuíram para esta modificação o desenvolvimento de novas metodologias de avaliação dos doentes e de ensaios clínicos, a utilização de vários fármacos biotecnológicos e a utilização de melhores estratégias no manuseio destas terapêuticas.

O tratamento das doenças reumáticas inflamatórias, nomeadamente da Artrite Reumatóide (AR), da Artrite Psoriásica e da Espondilite Anquilosante, com fármacos biotecnológicos (moléculas proteicas complexas que são criadas usando métodos de biologia molecular e produzidas em culturas celulares eucarióticas e procarióticas), permitiu um melhor controlo destas doenças e a possibilidade de oferecer uma melhor qualidade de vida aos doentes.

Apesar do progresso nos resultados clínicos, radiológicos e funcionais, obtidos com estes fármacos, várias questões se continuam a colocar:

6. A percentagem de doentes que atinge a remissão, livre de fármacos, é muito baixa;
7. Mesmo sob terapêutica, nem todos os doentes alcançam a remissão ou baixa actividade de doença;
8. Mesmo nos respondedores, pode haver perda de resposta com o passar do tempo, por falência secundária ou resistência adquirida;
9. Os fármacos biotecnológicos disponíveis estão associados a alguns efeitos adversos, nomeadamente as complicações infecciosas e risco de neoplasias.

Por esse motivo, sabendo que o objectivo deve ser a remissão, ou pelo menos baixa actividade de doença, e a par de uma compreensão cada vez mais aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos, tem continuado a procura de novas moléculas

e novos alvos terapêuticos com o objectivo de obter melhores resultados.

A AR tem funcionado como o paradigma das doenças reumáticas inflamatórias, onde se têm ensaiado novas opções terapêuticas, eventualmente aplicáveis mais tarde a outras patologias.

Além dos 3 antagonistas do TNF α já disponíveis há vários anos (etanercept, adalimumab e infliximab), são de introdução recente ou com perspectiva de utilização a curto prazo o rituximab (depletor de células B), o abatacept (modulador de células T), o tocilizumab (inibidor da IL6), o golimumab e o certolizumab pegol (antagonistas do TNF α).

Antagonistas do TNF α

Os agentes biotecnológicos de utilização mais ampla têm sido os antagonistas do TNF α : o etanercept (proteína de fusão da porção extracelular do receptor p75 do TNF α com o domínio Fc da imunoglobulina humana IgG1), o infliximab (anticorpo monoclonal quimérico antiTNF α) e o adalimumab (anticorpo monoclonal humano antiTNF α). Estes fármacos têm demonstrado eficácia clínica sobreponível, sendo a diferença major a frequência e via de administração.

No último ano foram aprovadas para o tratamento da AR duas novas moléculas inibidoras do TNF α , o golimumab (anticorpo monoclonal humano antiTNF α) e o certolizumab pegol (proteína de fusão de um fragmento Fab anti-TNF com uma fracção de polietilenoglicol-PEG, humanizado). Os dados disponíveis destes novos antagonistas mostram eficácia sobreponível aos já existentes, mas pelos anos de utilização e dos estudos de *switch* disponíveis, sabemos que os doentes que não respondem a um agente podem responder a outro da mesma classe, e os que deixaram de responder poderão responder a outro da mesma classe. Estas novas moléculas oferecem assim mais opções, parecendo ser igualmente eficazes.

Antagonistas de outras citocinas

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal inibidor do receptor da IL-6, inibindo as acções da IL-6, que desempenha um papel fundamental na inflamação crónica e na autoimunidade. Está indicado no tratamento da AR activa, moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a terapêutica prévia com outros DMARDs ou antagonistas do TNF α .

Outras citocinas constituem alvos terapêuticos

promissores como sejam a IL-15 (AMG714), IL-17 (LY2439821, AIN457) e o RANKL (denosumab).

O anakinra antagonista do receptor da IL-1, o primeiro a ser aprovado para o tratamento da AR, é actualmente muito pouco utilizado devido à sua baixa eficácia quando comparada com outros biotecnológicos. No entanto, este fármaco tem sido utilizado com muito sucesso nos síndromes autoinflamatórias, o que levou ao recente desenvolvimento de inibidores da IL-1 de acção mais prolongada como o riloncept- proteína de fusão do receptor solúvel FC da IL-1 e o canakinumab- antagonista do receptor da IL-1 β .

Biotecnológicos dirigidos às células B

Tendo como alvo as células B, o rituximab é um anticorpo quimérico monoclonal anti CD20, que leva a uma depleção de células B, estando indicado no tratamento da AR activa e grave com resposta inadequada ou intolerância a outros DMARDs, incluindo 1 ou mais antagonistas do TNF α .

Outras moléculas, têm como alvo o CD20 como sejam o ocrelizumab, o ofatumumab e o TRU015, em fases mais preliminares de avaliação.

Outros alvos contra as células B estão a ser explorados, como sejam citocinas importantes nas fases tardias da maturação das células B: BLyS (*B Lymphocyte stimulator*), BAFF (*B-cell activation factor*) e APRIL (*proliferation inducing ligand*) ou seus receptores (BCMA, BR3 ou BAFFR, TACI). Os dados recentemente apresentados sobre estas novas moléculas – belimumab, briobatacept (inibidores BLyS) e o atacicept (inibidor APRIL) – mostram também uma depleção de células B, mas os resultados não parecem tão eficazes como os das moléculas anti CD20.

Biotecnológicos dirigidos às células T

Nas terapêuticas dirigidas às células T, está disponível o abatacept, que consiste numa proteína solúvel de fusão, humana, da porção extracelular do CTL4 e um fragmento Fc de IgG1 humana. Esta molécula vai modular a co-estimulação das células T mediadas pelo CD28, ligando-se ao CD80 e ao CD86 nas células apresentadoras de antígenos. Esta interacção impede a total activação das células T, assim como a proliferação e inflamação, reduzindo a produção de citocinas (tais como IL6 e TNF α). À semelhança do rituximab, está indicado no tratamento da AR activa e grave com resposta inadequada ou intolerância a outros DMARDs, incluindo 1 ou mais antagonistas do TNF α .

Antagonistas das Kinases

Uma das grandes expectativas actuais coloca-se também numa nova classe de moléculas inibidoras das kinases intracelulares.

As kinases estão envolvidas em vários aspectos da transdução, tendo sido desenvolvidas pequenas moléculas, de administração oral, para inibir estas enzimas. Os dados obtidos com os inibidores de duas destas kinases, JAK-3 (CP 690,550) e Syk (tamatinitib), parecem ser particularmente promissores na AR.

Outras moléculas

Outro grupo de citocinas, da família das linfotoxinas, está implicado na fisiopatologia da AR, estando em estudo moléculas dirigidas à linfotoxina β (LT β) e LIGHT (baminercept).

Outros alvos como CXCL-10 (MDX-1100) e o GM-CSF (Cam-3001), têm já estudos de fase II na AR, sugerindo eficácia.

A multiplicidade de fármacos emergentes mostra que nos encontramos numa nova era no tratamento da AR. Os múltiplos alvos terapêuticos documentam bem a heterogeneidade da doença e da necessidade futura de dispormos de indicadores clínicos e/ou biológicos que permitam otimizar o tratamento individual

CIRURGIA DA MÃO EM REUMATOLOGIA

Maria Manuel Mouzinho

Cirurgia Plástica, Hospital de São José

PRESCRIÇÃO – SENSATEZ PERANTE A NOVIDADE

Cândida Silva

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

O desenvolvimento de novos fármacos mantém-se uma necessidade da Medicina, apesar dos avanços constantes das últimas décadas. Todos aspiramos a prescrever fármacos mais eficazes e mais seguros.

Casos recentes, como o do anti-inflamatório VIOXX®, vieram porém, por em causa alguns dos argumentos para os novos fármacos, serem sempre melhores.

Além das disciplinas de Farmacologia e Terapêutica, leccionadas nos primeiros anos da Faculdade de Medicina, a formação sobre prescrição não existe formalmente e a informação de utilização dos novos fármacos é sobretudo transmitida

aos médicos, pela indústria farmacêutica.

Actualmente, as autoridades reguladoras requerem, para a autorização de introdução de mercado de um medicamento, um número cada vez mais elevado de ensaios, quer estudos pré-clínicos, quer clínicos, para garantir a eficácia e a segurança do mesmo. Mas estes ensaios incluem populações de pequenas dimensões, seleccionadas e de curta duração, em relação ao uso potencial na prática clínica.

Assim, a cada ano, continuamos a ter medicamentos suspensos por questões de segurança e avisos sobre reacções adversas detectadas apenas, após a comercialização ou em estudos a longo prazo.

Lembramos ainda, que alguns fármacos com longos anos de utilização, pelos princípios actuais, dificilmente seriam hoje autorizados (por exemplo: o ácido acetilsalicílico, a varfarina ou a digoxina).

A revisão de algumas regras, agrupadas por seis princípios básicos, tentará reavivar princípios úteis, para uma prescrição cuidadosa, cautelosa e baseada na evidência:

1. Pensar além dos fármacos, como primeira e não como última opção
2. Fazer uma prescrição mais estratégica (usar poucos fármacos, mas usá-los bem)
3. Estar mais alerta para os efeitos adversos
4. Utilizar de alguma cautela e cepticismo, com os novos fármacos
5. Partilhar as decisões com os doentes (responsabilização na adesão terapêutica)
6. Pesar o curto prazo e pensar a longo prazo

A ponderação destes princípios, permitirá que os medicamentos sirvam o seu propósito principal: tratar melhor os nossos doentes, com os menores riscos possíveis.

16h15m-16h30: Coffee break

16h30m-17h45: Simpósio

SEXTA-FEIRA, 11 DE DEZEMBRO

09h00-10h30: Comunicações Livres

Presidente: José Melo Gomes

Moderador: Júlia Ferreira

10h30-10h50: Coffee break e discussão de Posters (1ª parte)

Júri: António Vilar, Adriano Neto, João Ramos

10h50-11h50: MESA-REDONDA

ARTRITE REUMATÓIDE – ABORDAGEM PRECOCE E TARDIA

Presidente: Luis Maurício

Moderador: Jorge Garcia

Avaliação da Actividade da Doença

Augusto Faustino

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica que pode apresentar evoluções muito distintas, diferentes entre doentes e variáveis no próprio doente individual, ditadas pela história natural da doença ou por intervenções terapêuticas exógenas.

Para se avaliar adequadamente esta evolução dos doentes com AR, torna-se necessário utilizar instrumentos quantificáveis, comparáveis, reprodutíveis, relevantes, sensíveis à variação e práticos.

Os instrumentos de avaliação da AR podem medir e quantificar aspectos muito distintos, que porém se podem englobar basicamente em duas dimensões fundamentais com objectivos e técnicas de avaliação diferentes (Kirwan JR, J Rheumatol 1992; 19: 33-6):

- **PROCESSO** (*Process*)
- **LESÃO** (*Outcome*)

O **processo** de uma doença corresponde às anormalias fisiopatológicas que ocorrem como consequência de uma causa de doença; no caso da AR, e em resposta a uma causa desconhecida, origina-se uma **Inflamação Local (Sinovite) e Sistémica**, cujas medidas de avaliação serão os marcadores de inflamação articular (ex. contagens articulares) e os parâmetros inflamatórios sistémicos (ex. VS e PCR). As medidas de Processo reflectem assim em cada momento específico a actividade do fenómeno inflamatório global (**avaliação transversal** no tempo).

Com o evoluir destes conceitos, criaram-se instrumentos de avaliação compostos, que correspondem a combinações de métodos de avaliação individual, associados entre si de forma directa ou mediante a introdução de fórmulas matemáticas mais complexas. Os **Índices Combinados**, uns europeus (sob o patrocínio da EULAR - Liga Europeia contra o Reumatismo) e outros americanos (do ACR) permitem, mediante uma quantificação numérica única e global, estabelecer para cada doente a sua realidade naquele momento, e a sua evo-

lução natural ou em resposta a intervenções terapêuticas específicas, constituindo instrumentos inquestionáveis na prática clínica diária e em todos os ensaios actuais de novas terapêuticas para a AR.

O ACR criou um instrumento, o **Índice de Resposta ACR**, (Arthritis Rheum, 1995; 38(6): 727-35), o qual inclui:

- número de articulações dolorosas e tumefactas (índice ARA, 68 articulações)
- avaliação global da doença pelo doente
- avaliação global da doença pelo médico
- escala analógica visual para avaliação de dor
- índice de incapacidade funcional - HAQ
- PCR

O **ACR 20 / 50 / 70** corresponde à melhoria de 20%, 50% ou 70% destes indicadores em relação aos valores iniciais.

A escola europeia criou o **DAS (Disease Activity Score)** (J Rheumatol, 1993, 20: 579-81) (Arthritis Rheum, 1996, 39: 34-40) (Arthritis Rheum, 1998, 41: 1845-50) que avalia o doente em cada momento e a sua evolução, e em termos de ensaios clínicos estratifica a resposta às intervenções terapêuticas em boa, moderada e ligeira, consoante o DAS inicial e a sua variação com a terapêutica.

O DAS integra 3 ou 4 variáveis (DAS 3V ou DAS 4V):

- número de articulações dolorosas
- número de articulações tumefactas
- velocidade de sedimentação
- avaliação global pelo doente (mediante EVA – escala analógica digital) do seu estado de saúde global (avaliação)

A contagem articular de articulações dolorosas ou tumefactas poderá usar o Índice de Ritchie (com 53 articulações avaliadas em termos de dor e 44 articulações avaliadas em termos de tumefacção) mas a versão mais globalmente utilizada é uma versão modificada, o **DAS28**, que usa o Índice EULAR com avaliação de 28 articulações quanto a dor e tumefacção.

Os parâmetros obtidos em cada uma destas 3 ou 4 avaliações são introduzidos numa calculadora especial obrigatória, que mediante uma fórmula matemática complexa, determina um valor final, o DAS, que representa a actividade inflamatória daquele doente naquele momento específico.

Este valor permite dividir os doentes em 3 níveis de actividade da doença, com as consequentes implicações terapêuticas:

- **alta actividade da doença >5.1, baixa activida-**

de da doença <3.2, remissão <2.6.

A variação deste valor como resposta a determinada intervenção clínica ou terapêutica, poderá também ser dividida de acordo com a diferença entre os dois valores de DAS (inicial e actual) em: **Boa > 1.2; Moderada 0.6–1.2; Nula < 0.6.**

A **lesão** pelo contrário reflecte o sofrimento ou perda de função resultante da acumulação das consequências do processo de doença. A lesão reflecte-se assim na incapacidade num dado momento, a qual poderá ser avaliada por:

- **capacidade funcional** (actividades de vida diária e qualidade de vida)
- **lesão estrutural articular** (radiologia)

Estas medidas de lesão traduzem o somatório de toda a evolução da doença, representando uma **avaliação longitudinal** cumulativa.

Os instrumentos de avaliação de capacidade funcional avaliam globalmente a repercussão fundamental da doença (**Incapacidade Funcional**) sob várias **dimensões**:

- Capacidade Física
- Repercussão Psíquica/Emocional
- Repercussão Social/Profissional
- Terapêuticas (custos/efeitos secundários).

O instrumento de avaliação de capacidade funcional mais divulgado é o **Health Assessment Questionnaire** (HAQ). Inicialmente (J. Fries et al, Arthritis Rheum, 1980; 23(2): 137-45), foi construído com 20 questões com respostas de 0-3, divididas em 8 categorias de capacidade funcional física – actividades da vida diária (AVD):

- vestir-se e arranjar-se (2 questões)
- levantar-se (2)
- comer (3)
- caminhar (2)
- higiene (3)
- alcançar (2)
- agarrar (3)
- outras actividades (3).

Posteriormente (T. Pincus et al, Arthritis Rheum, 1983; 26(11): 1346-53) surgiu uma versão reduzida **HAQ modificado (MHAQ)** composta por 8 questões, uma de cada categoria, da qual resulta informação sobreponível e que é o instrumento actualmente mais largamente utilizado para esta finalidade.

A **avaliação radiológica da AR**, ao documentar a lesão estrutural articular reflecte assim a globalidade cumulativa do processo evolutivo da doença, sendo desta forma um instrumento fundamental para avaliar e quantificar a evolução da doença

no doente individual, o eventual aparecimento de lesões destrutivas estruturais, e as respostas às intervenções terapêuticas efectuadas, sobretudo dos fármacos ditos de fundo ou modificadores de doença (DMARD's).

Por outro lado, e porque reflecte modificações anatómicas de instalação muito lenta, iniciadas por lesões indetectáveis por métodos menos sensíveis à variação, não será um instrumento útil ou relevante para detectar pequenas variações ou alterações muito precoces.

O problema da avaliação radiológica da AR, ultrapassada a questão da sua relevância, valorização e interesse específico, tem a ver com problemas técnicos decorrentes da sua aplicação, conduzindo a interpretações variáveis, enquadradas em correlações clínicas / patológicas muito diversas.

Em **conclusão**, a avaliação de um doente com AR era feita até há alguns anos atrás de uma forma muito imprecisa, subjectiva e superficial; este tipo de avaliação levava a que não se detectasse de modo sensível a evolução da doença (que assim progredia lentamente sem um registo objectivo), e que das intervenções terapêuticas efectuadas não fosse documentada uma verdadeira acção modificadora dos sintomas ou da evolução da doença.

Dispomos actualmente de inúmeros instrumentos de avaliação, incidindo parceladamente sobre aspectos específicos da doença, e que tomados em conjunto nos permitem vários tipos de informações:

- **prática clínica diária:**
 - avaliação da actividade da doença naquele momento
 - avaliação da evolução da doença (espontânea ou como resposta a terapêutica)
 - comparação entre doentes
- **ensaios clínicos de terapêuticas:**
 - sintomáticas
 - modificadoras de doença
- **contribuir para o prognóstico**
Os **instrumentos de medição desejáveis** deverão proceder a uma:
 - medição do processo inflamatório (local e sistémica)
 - medição de repercussão funcional
 - medição de repercussão anatómica
 Desta forma aceitam-se hoje como **instrumentos desejáveis**:
 - avaliação de dor (EAV)
 - contagem articular (n.º articulações dolorosas e tumefactas)

- parâmetro biológico sistémico (VS/PCR)
- questionário de avaliação funcional (HAQ ou outro)
- avaliações globais da doença (efectuadas pelo médico e pelo doente)
- avaliação radiológica

OBJECTIVO: REMISSÃO!

Ana Cordeiro

Reumatologia, Hospital Garcia de Orta

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença sistémica reumática com predomínio de envolvimento articular, com elevada morbilidade e diminuição da qualidade de vida se não tratada adequadamente. A estratégia clássica de tratamento 'Go low, go slow' alterou-se para uma precoce introdução de DMARD's, periódica optimização das suas doses e com estudos mostrando claro benefício clínico e na progressão da lesão estrutural com a associação de vários DMARDs, impondo uma inevitável inversão da estratégia terapêutica. Contudo, nem todos os doentes atingem baixa actividade de doença e só uma minoria atinge a remissão com DMARD's clássicos.

Mais recentemente e com o desenvolvimento das terapêuticas biotecnológicas a expectativa passou a ser a remissão, sobretudo tendo disponíveis fármacos com diferentes mecanismos de acção, que permitem actuar em diferentes moléculas e células envolvidas na fisiopatologia da doença. E cada vez mais os dados dos novos fármacos têm que demonstrar igual eficácia ou superioridade face aos já aprovados e na teoria todos queremos provas de melhoria dos vários parâmetros de actividade e dados de inibição da progressão radiográfica.

Mas a maioria dos ensaios conduzidos com estes fármacos biotecnológicos tinha apenas como objectivo melhorias parciais nos índices de actividade de doença (EULAR e ACR). Além disso, e apesar da indiscutível eficácia, continua a haver uma percentagem de doentes que têm efeitos adversos, que não respondem à terapêutica, que perdem eficácia ao longo do tempo, que não obtêm remissão, seja por persistente actividade clínica ou por mantida progressão estrutural. Mas também existem resultados de ensaios clínicos e dados de bases de registos que demonstram que a remissão é possível!

Certamente ainda temos que conhecer melhor

toda a cascata inflamatória da AR e investigar mais detalhadamente possíveis marcadores de resposta a determinados fármacos e adequar a nossa estratégia terapêutica ao doente individual (*tailored therapy*).

E então a pergunta terá resposta clara e prática? Será realmente possível a remissão?

A ARTRITE REUMATÓIDE AVANÇADA – O QUE FAZER?

Armando Malcata

Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica, com um curso variável, resultando muitas vezes em dano e destruição, limitação funcional, podendo afectar múltiplas dimensões da vida do doente.

Perante a artrite reumatóide avançada, doença já evoluída no tempo, porventura mantendo ainda alguma actividade inflamatória, mas sobretudo reflectindo as consequências que podem ter ocorrido e desenvolvido ao longo do seu curso, resultando num estado de lesão cumulativa e afectação de capacidades, com expressão própria e distinta em cada caso individualmente considerado, haverá que centrar a nossa atenção no Doente.

É de facto, fundamental, centrarmo-nos no doente. Tentar perceber como se encontra, nas suas dimensões físicas, psicológicas, e envolventes sócio-familiares, ambientais, para se poder desenvolver uma estratégia esclarecida e partilhada de abordagem multifactorial e multidisciplinar tentando corresponder às expectativas do doente e cumprindo objectivos essenciais de tratamento, que permitam minorar o sofrimento, preservar ou melhorar a função, valorizando a independência e a qualidade de vida.

Importa compreender a actividade, extensão e gravidade do envolvimento articular, o frequente compromisso extra-articular, a eventual e tão frequente presença de co-morbilidades (como acontece nas doenças crónicas), a possibilidade de intercorrências (por vezes mesmo com prognóstico vital ominoso), a possibilidade de efeitos adversos e doenças provocada por drogas, a dor e o sofrimento, o estado psicológico ou suas alterações.

Assim se poderá estabelecer um plano coerente e individualizado de abordagem, tendo em atenção a dor, o estado global do doente, o compromisso funcional e a restrição na participação, a inde-

pendência e qualidade de vida.

Medidas gerais, medidas terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas, medidas fisiátricas, cirurgia, intervenção psicológica, serão de considerar e, mesmo, de modo mais abrangente, equacionar aspectos de intervenção familiar, ambiental, e articulação com segurança social e outras instituições da sociedade.

11h50-13h00: Simpósio Terapêutico

13h00-14h00: Almoço

14h00-14h30: Discussão de posters (2ª parte) – «Um café junto dos Stands da Industria farmacêutica».

Júri: António Vilar, Adriano Neto, João Ramos

14h30-15h00: Cerimónia de Homenagem – Apresentação Especial: Portal das Doenças Reumáticas

15h00-16h30: CURSO MONOTEMÁTICO

«João Figueirinhas»

Tema: Alterações Posturais – avaliação multidisciplinar

Presidente: J Ribeiro da Silva

Moderador: Joaquim Sancho

IMPORTÂNCIA DA PREVENÇÃO POSTURAL

Ana Assunção Teixeira

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

Os defeitos posturais apesar da sua importância, frequência e possibilidades correctivas, são muitas vezes subvalorizados, sobretudo após o final do crescimento, já que até aí existe uma maior vigilância preventiva.

A manutenção duma postura estável depende de estímulos importados das vias visual, vestibular e proprioceptiva em conexão com o sistema extrapiramidal. Os principais captadores de informação são o pé e o olho, que possuem exterocepção e interocepção e interferem prioritariamente no ajuste estático e dinâmico. O articulado dentário e articulação têmporo-mandibular, músculos, articulações e o ouvido interno, são também importantes reguladores do equilíbrio postural. O Sistema Proprioceptivo integra as informações recolhidas e envia as ordens necessárias para a acção das fibras musculares de todo o corpo.

Quando o desequilíbrio postural persiste causa

frequentemente tensões musculares assimétricas que podem originar patologia ligamentar, muscular e articular e as queixas de dor terem início em qualquer idade. Raquialgias crónicas localizadas ou irradiadas, dor nas articulações de carga, podalgias, cefaleias, desequilíbrios, tonturas e astenopia são queixas comuns na alteração do equilíbrio postural que é ainda facilitador de quedas, sobretudo no doente idoso. O desequilíbrio postural faz parte dos múltiplos factores etiológicos de osteoartrite, pela assimetria de distribuição da carga nos vários compartimentos articulares.

O diagnóstico e terapêutica beneficiam com a intervenção de equipas multidisciplinares, que possuímos actualmente no IPR. A observação atenta do doente, da cabeça aos pés, completa-se com a avaliação da pegada, percepção visual, arcada dentária e das avaliações podométrica e radiológica. As correcções são feitas por ortóteses plantares, lentes prismáticas ou ambas adaptadas a cada indivíduo e quando necessário associam-se programas de exercício, intervenção nutricional, tratamento ortodóntico ou ortopédico. Os principais objectivos são o restabelecimento da horizontalidade dos planos do corpo a redução varo/valgo, o reequilíbrio de distribuição das cargas e o alívio sintomático.

Apresentam-se os resultados de estudos prospectivos de avaliação terapêutica, em doentes com alterações posturais compensadas com plantares e/ou lentes prismáticas. Avalia-se a melhoria dos sintomas posturais mais frequentes, a das alterações radiológicas das curvaturas vertebrais, dismetria dos membros inferiores, inclinação da plataforma sagrada e da inclinação dos ombros.

ESCOLIOSE EM IDADE DE CRESCIMENTO

Elsa Marques, Fernanda Filipe
Fisioterapia, Hospital Curry Cabral

As escolioses em idade de crescimento são alterações frequentes do ráquis com um impacto marcado ao nível da saúde física e mental.

A escoliose é um sinal clínico e radiológico com uma grande diversidade etiológica, no entanto a sua causa principal é ainda desconhecida.

O diagnóstico de escoliose idiopática é sempre um diagnóstico de exclusão, alicerçado em exames clínicos e imagiológicos rigorosos e sistematizados.

O despiste e o tratamento correcto da escoliose

otimizam os resultados clínicos dos doentes. Existe tratamento eficaz para a escoliose idiopática em idade de crescimento, com normas de orientação clínica que indicam a vigilância (observar), a ortotetização do tronco ou a cirurgia, de acordo com indicadores de gravidade.

As cinesiterapias respiratória e vertebral estão indicadas com o objectivo de promover a flexibilidade, o fortalecimento muscular e a correcção postural. A prática de exercício físico é fundamental mas deve obedecer a critérios de aconselhamento e vigilância.

Porque existe um tratamento eficaz é fundamental que a detecção da escoliose seja o mais precoce possível, para que se possa fazer uma referência, em tempo útil, para consultas especializadas e com experiência nesta patologia.

ORTÓTESES PLANTARES NA CORRECÇÃO DE DEFEITOS POSTURAIS

Cristina Carvalho,¹ Ana Assunção Teixeira²

1. Podologista, Instituto Português de Reumatologia
2. Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

«O pé, órgão modesto e demasiadas vezes desprezado, é o fulcro do movimento e o meio fácil habitual de deslocação» (Saúde e Bem-Estar).

O pé juntamente com os olhos são fundamentais para o equilíbrio postural, sendo o pé um conjunto proprioceptivo e exteroceptivo que recebe dos músculos, das articulações e da pele tantas informações quantas lhe são conhecidas.

O homem em pé é um pêndulo invertido que se equilibra sobre um triângulo de sustentação harmonioso formado lateralmente por duas peças normalmente simétricas: os pés. Uma deformação ou assimetria qualquer repercute-se sempre acima e necessitará de uma adaptação do sistema postural.

A avaliação do pé começa por:

- a) Anamnese
- b) Avaliação em carga no podoscópio
- c) Avaliação em carga em sistema computadorizado
- d) Marcha
- e) Calçado

Alterações no pé e as suas consequências na postura

- a) Pé plano valgo- este tipo de pé no plano postural e considerado um pé causativo. As alterações posturais que normalmente se encontram neste tipo de pé são: calcâneo valgo; rotação inter-

- na das pernas e coxas; anterversão dos ilíacos; aumento da lordose lombar; hiperlordose cervical.
- b) Pé cavo varo – também é considerado um pé causativo. As alterações porturais são: calcaneo varo; rotação externa da perna e coxa; verticalização do sacro e diminuição da lordose lombar (nádegas planas, dorso plano).
- c) Pé cavo valgo – a arcada apresenta-se retraída e não é fácil mobiliza-la. As suas alterações dependem de qual é dominante se o valgo se o cavo.
- d) Pés assimétricos – podem ser valgos ou varos assimétricos e normalmente têm uma vertente causativa e outra adaptativa.
- e) Pé desarmónico – normalmente encontra-se neste tipo de pé um calcaneo valgo e outro varo. A nível postural podemos ter anteflexão ilíaca do lado valgizante e extensão do lado varizante.
- f) Pés com duplo componente – é um tipo de pé extremamente complicado pois pode ser patológico ou não na estática mas é o sempre na dinâmica. Os sintomas estão associados à projecção anterior do centro de gravidade. São frequentes alterações como dores plantares com subluxação dos metatarsos; dores nos gêmeos; dedos em garra e calos.
- g) Pé compensador – pensa-se que este tipo de pé tenta-se adaptar quando existe um captador em desequilíbrio

Ortoses plantares

Após uma avaliação em conjunto do doente chegando a um diagnóstico e traçado um plano de tratamento são confeccionadas as ortóteses plantares (palmilhas/suportes plantares). O termo «orthos» significa recto. As ortóteses plantares são dispositivos colocados em contacto com o pé. Tem como objectivo proporcionar uma melhor redistribuição plantar, equilibrando as pressões, obtendo conforto e estabilizando o pé em conjunto com o resto do corpo. As ortóteses plantares aplicadas na correcção de defeitos posturais irão actuar sobre cadeias musculares estimulando-as, evitando alterar as estruturas ósseas. Existem 2 tipos de ortóteses plantares – as ortóteses posturais ou proprioceptivas e as termomoldáveis que proporcionam conforto e absorção do impacto. As ortóteses são sempre confeccionadas individualmente e com materiais específicos adaptados à patologia e necessidades do seu utilizador. No Instituto Português de Reumatologia o material utilizado na con-

fecção das ortóteses plantares é termomoldável por calor e vácuo e aplicado directamente no pé. As correcções posturais são sempre testadas antes da sua confecção quando o indivíduo está em carga e sobre o podoscópio proporcionado uma ideia mais nítida das correcções a serem aplicadas, assim como interferem nas alterações apresentadas.

CORRECÇÃO PRISMÁTICA DAS ALTERAÇÕES POSTURAIS

Francisco Espinheira

Consultor em Percepção Visual do Instituto Português de Reumatologia

A nível ocular a principal característica na alteração postural é a inclinação da cabeça, por vezes com rotação. Fisiologicamente quando a cabeça se inclina sobre um dos ombros desencadeia-se o reflexo de torção ocular.

Na alteração postural essa torção compensatória mantém-se e modifica a mecânica de todos os músculos extra-oculares (e não só os que desempenham a acção de torção), o que leva a insuficiências de convergência e/ou espasmos de acomodação, responsáveis por diversas queixas, nomeadamente astenopia e cefaleias.

Rousie-Baudry, no seu trabalho assimetrias craniofaciais e sistema oculolabiríntico, objectiva por meio de laser scanning oftalmológico, a torção ocular nos doentes posturais com imagens do fundo ocular bem demonstrativas.

Princípio da correcção postural com prismas

A alteração da postura cefálica leva a uma mudança da posição relativa das máculas. Nessa rotação ocular a mácula faz um movimento de intorção/extorção. As lentes prismáticas alteram a projecção da imagem de fixação levando a um movimento de rotação da mácula à posição em que estaria em postura normal.

A eliminação da referida torção influencia a reprogramação de todo o sistema postural. Obtém-se a horizontalidade da linha interpupilar, correcção do plano dos ombros (total ou parcial) e o equilíbrio das distribuições das cargas a nível podálico.

Nas alterações posturais por parésia/paralésia oculo-motora com alteração da postura cefálica para compensação da diplopia, corrige-se o desvio provocado pela limitação neurológica. O resultado é uma reposição da postura cefálica primária.

A intervenção Oftalmológica avalia a existência

de patologia ocular geral, as alterações refractivas integra a correcção prismática corretora da alteração postural, proposta com base na análise perceptiva visual.

REEQUILÍBRIO POSTURAL

Phillipe Villeneuve

Paris, França

16h30-16h45: *Coffee break*

16h45-17h45: Curso Prático – Fibromialgia

Presidente: Rui André Santos

Moderador: Vera Las

EXERCÍCIO NO DOENTE FIBROMIALGICO.

ASPECTOS PRÁTICOS

Narcis Gusi,¹ José Alberto Parraca²

1. Enterprising Solutions for Health (E & H); Universidad de Extremadura

2. Universidad de Extremadura;

Las personas que padecen de Fibromialgia (FM) suelen tener una serie de síntomas característicos como el dolor, una mayor fatiga ante los esfuerzos, etc. Así las personas con FM necesitan prevenir, la adición de otras enfermedades derivadas de un nivel de actividad física insuficiente o sedentarismo. Esta prevención puede realizarse con ejercicio físico que es la realización de actividad física de forma regular o habitual, al menos 3 días a la semana. Las pequeñas mejorías con ejercicio físico en personas sanas significan una mayor facilidad y rendimiento haciendo las actividades cotidianas sin cansarse tanto, pero en personas severamente afectadas por la FM puede significar la capacidad o discapacidad de realizarlas dado que, debido a la FM pueden partir de niveles físicos más bajos y cercanos al umbral necesario para la vida habitual o laboral. Así, una pequeña mejoría o prevención con ejercicio físico puede suponer subir y bajar escaleras o caminar sin bastón.

Por otro lado, una característica en las personas con FM es que se cansan más rápidamente y tienen dolor ante esfuerzos livianos y repetidos.

No es extraño, que ante una actividad o ejercicio físico vigoroso que afecten a los mecanismos del dolor, aparezcan las consecuencias, similares al concepto de agujetas retardadas, más severas horas más tarde y no tanto durante la sesión de ejercicio físico. Lógicamente, a las personas con

FM les cuesta más tiempo recuperarse, sobre todo si tienen sueño no reparador o discontinuo. El ejercicio físico moderado ha mostrado que ayuda a disponer de una mejor calidad de sueño, y si se vuelve a dormir mejor una parte importante de síntomas de cansancio y dolor se reducen. El enfermo, harto de su situación, pretende obtener ventajas muy inmediatas con el ejercicio, lo cual, puede desencadenar el abandono del programa de ejercicio. Por lo tanto, sería recomendable indicar a los pacientes que los beneficios del ejercicio sobre los síntomas de la FM pueden obtenerse a medio-largo plazo.

Muchas veces, el planteamiento de la práctica regular de ejercicio, es mal aceptado por el enfermo, que se siente realmente incapaz de realizarlo o que lo ha intentado en varias ocasiones de forma inadecuada obteniendo resultados incluso contrarios a los esperados, con aumento del dolor. Se recomienda realizar ejercicio dirigido por un profesional específicamente conocedor del tema y siempre bajo una prescripción médica individualizada a cada caso e incluso para cada fase del desarrollo del síndrome.

Un programa de ejercicio adecuado debe incluir un calentamiento específico, ejercicios aeróbicos de baja a moderada intensidad, ejercicios de fuerza utilizando cargas livianas o el peso del cuerpo como carga y finalmente realizar estiramientos activos que según el grado de afectación se recomienda que los supervise el experto en ejercicio y salud las nuevas tendencias de ejercicio proponen ejercicios aeróbicos de bajo impacto en agua caliente, caminar suavemente, o ejercicios vibratorios corporales.

Como conclusión, la práctica de ejercicio físico es una herramienta de salud en la FM que no resulta excesivamente cara de aplicar. La práctica razonada del ejercicio físico en personas afectadas por la FM no sólo puede mejorar la capacidad funcional del paciente, sino también la tolerancia al dolor y el estado de ánimo. De este modo, existe evidencia científica de que los efectos positivos del ejercicio físico aumentan la calidad de vida de los pacientes con FM.

Referencias

- Alentorn-Geli, E., Padilla, J., Moras, G., Lazaro Haro, C., & Fernandez-Sola, J. (2008). Six weeks of whole-body vibration exercise improves pain and fatigue in women with fibromyalgia. *J Altern Complement Med*, 14(8), 975-981.
- Gusi N, Olivares PR, Adsuar JC, Paice A, & P, T.-C. (2009).

- Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures - Quality of life measures in fibromyalgia. Nueva York
- Gusi N, Parraca JA, Olivares PR, & Adsuar JC. (2008). Vibratory exercise improves the dynamic balance in women with fibromyalgia. *Isokinetics and Exercise Science*, 16(3).
- Gusi, N., Reyes, M. C., Gonzalez-Guerrero, J. L., Herrera, E., & Garcia, J. M. (2008). Cost-utility of a walking programme for moderately depressed, obese, or overweight elderly women in primary care: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 8, 231.
- Gusi, N., & Tomas-Carus, P. (2008). Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*, 10(1), R24.
- Gusi, N., Tomas-Carus, P., Hakkinen, A., Hakkinen, K., & Ortega-Alonso, A. (2006). Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 55(1), 66-73.
- Munguia-Izquierdo, D., & Legaz-Arrese, A. (2008). Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(12), 2250-2257.
- Tomas-Carus, P., Gusi, N., Hakkinen, A., Hakkinen, K., Leal, A., & Ortega-Alonso, A. (2008). Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*, 40(4), 248-252.
- Tomas-Carus, P., Hakkinen, A., Gusi, N., Leal, A., Hakkinen, K., & Ortega-Alonso, A. (2007). Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc*, 39(7), 1044-1050.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA FIBROMIALGIA, A CIÊNCIA E ARTE MÉDICA. UMA PERSPECTIVA PRÁTICA

Rui Leitão

Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia

A fibromialgia é uma entidade clínica tão controversa que tem dividido os médicos entre os que contestam a sua real existência enquanto quadro fisiopatológico autónomo, e tendem a negligenciar as queixas dos doentes, e os que entendem que os dados da investigação mais recente não permitem continuar a considerá-la uma entidade de causa desconhecida, vindicando assim essas queixas, que tendem agora a ser hipervalorizadas. Com efeito, a inespecificidade das manifestações clínicas leva a que sejam agrupados sob a designação

fibromialgia, doentes com dor generalizada de diferentes etiologias, diferentes entre si, cuja heterogeneidade impossibilita a definição de um protocolo terapêutico satisfatório para a maior parte das situações. O que é característico da verdadeira fibromialgia é a existência de alodínia, definida como dor despertada por um estímulo habitualmente indolor, a qual é habitualmente pesquisada nos 18 pontos pares descritos nos critérios de diagnóstico. Este achado clínico é considerado tão importante que alguns entendem que a fibromialgia devia passar a ser designada por alodínia crónica generalizada,¹ um termo que descreve uma importante realidade fisiopatológica.

A alodínia reflecte o fenómeno da sensibilização central, que na fibromialgia é generalizado ao longo de todo o eixo neuro-espinhal. Esta sensibilização é caracterizada por maior actividade espontânea dos neurónios do corno dorsal da medula, maior sensibilidade aos estímulos nociceptivos e não-nociceptivos e alargamento do campo de recepção a esses estímulos.² Deriva de um desequilíbrio entre os efeitos contraditórios, mas normalmente equilibrados, das vias ascendentes da pró-nocicepção e descendentes da anti-nocicepção, exaltando aqueles e inibindo estes, fenómeno subjacente à dor típica da fibromialgia.

As causas e mecanismos fisiopatológicos deste fenómeno de sensibilização central são múltiplos, sendo o mais habitual que vários destes processos estejam presentes simultaneamente em cada doente, contribuindo sinergicamente para o desenvolvimento não apenas da dor mas também dos restantes sintomas que constituem o complexo quadro clínico da fibromialgia.

Primeiro, a genética. Certas variantes genéticas, presentes de forma isolada ou concomitante em muitos destes doentes, modulam o risco de desenvolver quadros dolorosos crónicos, influenciam a percepção da dor (pela síntese de maiores ou menores quantidades de opióides endógenos ou óxido nítrico, por exemplo) ou alteram os mecanismos farmacodinâmicos que controlam aspectos qualitativos e quantitativos da acção das terapêuticas analgésicas.³ Certos genes envolvidos em doenças do humor e ansiedade, como o COMT (catecol-O-metil-transferase), implicado no metabolismo das catecolaminas, parecem importantes na génese de estados dolorosos crónicos como a fibromialgia. A presença simultânea deste e outros genes em patologias consideradas distintas como a depressão, quadros dolorosos neuropáticos e a fi-

bromialgia, levanta a hipótese de que pelo menos em algumas das suas manifestações clínicas, possam partilhar mecanismos fisiopatológicos.⁴ Outros genes parecem ser responsáveis pelo funcionamento das vias periféricas e centrais que controlam a resposta ao *stress* endógeno e exógeno.

Existe ampla evidência de que a resposta ao *stress*, que é da responsabilidade do Sistema Nervoso Autónomo (SNA), com extensa colaboração dos sistemas Endócrino e Imune, está profundamente perturbada na fibromialgia. São achados clássicos, um hiperfuncionamento do Sistema Nervoso Simpático, um hipofuncionamento do Parassimpático e perturbações do eixo hipotálamo-hipófiso-supra-renal (redução da síntese do cortisol e diminuição da intensidade da resposta em situações de *stress*). Para alguns autores o hiperfuncionamento simpático será suficiente para explicar a totalidade do quadro clínico da fibromialgia pelo que a consideram uma doença deste sistema, que se desenvolveria em doentes geneticamente susceptíveis, expostos a um *stress* agudo extremamente intenso ou crónico mantido durante muito tempo. Daí adviria a constatação de que muitos doentes com fibromialgia têm antecedentes de neoplasias, morte de familiares próximos, tentativas de violação ou vivem em ambientes particularmente adversos, por litígio com familiares ou alcoolismo do cônjuge.⁵

O SNA tem a responsabilidade de adaptar continuamente o seu funcionamento às múltiplas influências internas e externas, que se fazem sentir continuamente sobre o organismo, de forma a assegurar o equilíbrio dinâmico da homeostase. Mas um *stress* mantido de forma contínua durante muito tempo e a correspondente resposta simpática de adaptação (mediada pela epinefrina, norepinefrina e dopamina) que se faz sentir permanentemente nos órgãos-alvo e é denominada por sobrecarga alostática (de alostase que significa manter a homeostase através da mudança) têm custos para o organismo. Estão bem descritas as relações entre o *stress* e perturbações metabólicas como a obesidade visceral, a diabetes tipo II e a aterosclerose, por via da activação crónica do eixo hipotálamo-hipófiso-supra-renal⁶ e é sabido que a alostase compromete o funcionamento do sistema imune, gerando maior susceptibilidade a infecções, baixa da resposta imune às vacinas, reactivação de infecções herpéticas e atrasos na cicatrização.⁷ Na mesma linha, o hiperfuncionamento simpático favorece o desenvolvimento de disritmias ventricula-

res e de morte súbita, enquanto que formas de inibição dessa actividade (estimulação da medula espinhal dorsal, β -bloqueantes e eplerenona – inibidor da aldosterona) reduzem esses eventos e a mortalidade.⁸ A recente descrição de uma forma de miocardiopatia designada por balonamento apical transitório do ventrículo esquerdo (ou miocardiopatia de Takotsubo) apoia o conceito da profunda influência que o hiperfuncionamento simpático exerce sobre a função miocárdica. Trata-se da ocorrência simultânea de uma hipercontractilidade da base do ventrículo e relaxamento completo com balonamento da ponta (conferindo na angiografia uma silhueta ventricular semelhante à dos potes cerâmicos utilizados como armadilhas para polvos – denominados takotsubo em japonês) em doentes com níveis plasmáticos elevados de catecolaminas (epinefrina e metanefrina), após sofrerem um *stress* psicológico importante.⁹

Uma importante limitação que se levanta ao estudo e compreensão da fibromialgia é a impossibilidade de lhe aplicar o modelo explicativo linear-reducionista que tem caracterizado a medicina moderna. Este modelo caracteriza-se pela tentativa de explicação de cada complexo sindrómico (sinais e sintomas) pela existência de uma determinada lesão anatómica ou anomalia de um ou mais exames complementares. Esta forma de reflexão foi responsável pelos maiores avanços da medicina moderna na compreensão e explicação de grande parte das patologias, que habitualmente associamos a anomalias encontradas em exames laboratoriais, de imagem (Rx, Eco, TAC, RMN) ou outros (histologia, provas funcionais, etc.). Se bem que o estudo do SNC dos doentes com fibromialgia, por RMN e RMNf, demonstre alterações funcionais (concentrações de neuromediadores e fluxo sanguíneo regional) e anatómica (atrofia da substância cinzenta, interconectividade entre neurónios e diferentes regiões cerebrais),¹⁰ a compreensão desta e outras patologias complexas, requer novas ferramentas e uma outra forma de pensar.

A fibromialgia é uma entidade complexa, não apenas no sentido semântico (complicada) mas na sua dimensão físico-biológico-matemática. A teoria da complexidade defende que o mundo é constituído por muitos sistemas ditos complexos, porque permanentemente mutáveis e adaptando-se em contínuo às condições do meio, por uma série imbricada de mecanismos de *feed-back* negativo e positivo. O Sistema Nervoso Simpático, é um

exemplo de sistema adaptativo complexo que apresenta um comportamento aparentemente aleatório e imprevisível (caótico), que deriva das múltiplas inter-relações entre os seus diferentes componentes. Esse carácter imprevisível deriva da adaptação contínua à variação das suas condicionantes e do facto de que as interacções entre os seus componentes, desencadeiam novas propriedades (uma característica designada por emergência), impossíveis de prever mesmo estudando aprofundadamente cada um dos seus componentes de forma isolada, porque só se manifestam no decurso do funcionamento pleno do sistema. Dessa forma, nos sistemas complexos, o todo (o resultado final do seu funcionamento) é sempre maior o que a soma das acções dos seus componentes. Há mesmo quem defenda que a vida é uma propriedade emergente do funcionamento integrado dos diferentes sistemas que constituem o organismo humano.

A variabilidade contínua dos sistemas complexos significa capacidade de adaptação e resistência e é sinal de saúde do sistema. Ao contrário, a perda dessa variabilidade significa doença e, se não corrigida, pode levar à morte. É o caso da perda da variabilidade das características espaciotemporais da marcha, que se associa a um maior número de quedas ou da relação entre a perda da variabilidade da frequência cardíaca e a morte, nos doentes com insuficiência cardíaca.¹² Recente evidência demonstra que na fibromialgia existem perdas da variabilidade da actividade do sistema nervoso simpático e do sono.¹³

O estudo da fibromialgia confronta-nos com realidades dificilmente suspeitadas até recentemente. Desde logo, a evidente interligação entre o SNC e outros sistemas orgânicos, que tornou obsoleto o paradigma da separação mente/corpo, que durante mais de 200 anos atrapalhou o desenvolvimento da medicina. A descoberta do fenómeno da sensitização central, por seu lado, constituiu uma verdadeira surpresa por atestar que o SNC não é apenas um órgão de transmissão e elaboração da resposta à dor, mas pode ser ele próprio o local de origem e perpetuação da dor. A percepção de que em muitos quadros clínicos existe uma coresponsabilidade fisiopatológica de vários sistemas orgânicos, incluindo o SNA, que actuam em rede (*network*), aproximou-nos da realidade biológica e tem implicações profundas na forma de pensar a doença e o tratamento. A dificuldade de integrar estes novos conceitos no raciocínio clínico e

a rudimentaridade dos exames complementares disponíveis para qualificar e quantificar muitas destas vertentes clínicas, têm dificultado a conceptualização teórica da fibromialgia e sem conceptualização teórica não é possível desenvolver um programa de soluções terapêuticas apropriadas e eficazes.

Atendendo à fisiopatologia deste síndrome (complexidade, sensitização, multiorganicidade fisiopatológica) o futuro da sua terapêutica é imprevisível. Provavelmente vamos assistir ao desenvolvimento de fármacos tecnologicamente mais sofisticados, mas beneficiaremos também de uma melhor utilização dos actualmente existentes, adaptando as estratégias do seu uso à complexidade da afecção. A abordagem mecanicista tão habitual em outras patologias (utilização de um fármaco ou técnica terapêutica que corrige o defeito causador da doença), herdada das engenharias, é inapropriada na fibromialgia, que tal como outros quadros clínicos (insuficiência cardíaca, por ex.) se caracteriza mais pela complexidade da sua apresentação do que pela(s) causa(s) subjacente(s).¹⁴ Dado o carácter caótico de muitos dos processos biológicos desta afecção, é de esperar que até pequenas modificações nas suas condições de funcionamento tenham amplas repercussões na expressão clínica (o chamado efeito borboleta), nem sempre no sentido pretendido. Por outro lado, as múltiplas relações de *feed-back* (positivo e negativo) entre os diferentes sistemas orgânicos envolvidos, obriga a estudar a acção dos fármacos utilizados não apenas a juzante da via biológica em que actuam, mas também a montante dessa via e do sistema orgânico que a comporta, numa adaptação o mais rigorosa possível do tratamento à complexidade da fisiopatologia.

A Reumatologia não pode alhear-se destes doentes e limitar-se, como muitos defendem e praticam, a instituir ou confirmar o diagnóstico e reenviá-los à Medicina Familiar. São doentes difíceis e geralmente insatisfeitos com o resultado das intervenções terapêuticas mas muitos deles podem ser ensinados a colaborar no seu tratamento, responsabilizando-se pela gestão de uma carteira de medicamentos que o seu Reumatologista lhes deve disponibilizar, dando-lhes uma autonomia relativa que podem exercer de acordo com os aspectos qualitativos e quantitativos dos sintomas (em especial da dor) que vão referindo em cada momento. Esta capacidade de controle sobre a sua doença (empowerment) aumenta o seu grau de satisfa-

ção e reduz o fenómeno da catastrofização, uma das características psicológicas mais pejorativas nas doenças crónicas.¹⁵

É apresentada uma proposta de utilização dos fármacos aprovados para o tratamento desta afecção e de outros cujo uso está alicerçado na prática clínica, de acordo com o racional da sua utilização actual, e perspectivada a sua validade futura tendo em conta os novos conceitos fisiopatológicos, de uma forma subjectiva, discutível e a discutir, mas representativa de uma vontade de verdade.¹⁶

Referências

1. Russel LJ, Larson AA. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35(2): 421-35
2. Staud R, Robinson ME, Price DD. *J Pain* 2007; 8(11): 893-901
3. Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. *Pharmacol Ther* 2009; 124(2): 168-84
4. Maletic V, Raison CL. *Frontiers in Bioscience* 2009; 14: 5291-5338
5. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. *Semin Arthr Rheum* 2000; 29(4): 197-9
6. Kyrou I, Tsigos C. *Horm Metab Res* 2007; 39(6): 430-8
7. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. *Nature Reviews (Immunol)*. 2005; 5: 243-51
8. Vasegui M, Shivkumar K. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50(6): 404-19
9. Wittstein IS, Thiemann DR et al. *N Engl J Med* 2005; 352(6): 539-48
10. Nebel MB, Gracely RH. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35(2): 313-27
11. Martinez-Lavin M, Infante O et al. *Semin Arthr Rheum* 2008; 37(4): 260-4
12. Goldberger AL, Amaral LA et al. *PNAS* 2002; 99(Suppl 1): 2466-72
13. Chervin RD, Teodorescu M et al. *J Rheumatol* 2009; 36(9): 2009-16
14. Sobie EA, Guatimism S et al. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 801-3
15. Garcia-Campayo J, Serrano-Blanco A et al. *Curr Control Trials* 2009; 10: 24
16. Antunes AL. Entrevista à SIC Notícias. 2009; Novembro