

Trimestral — Dezembro 1987



ACTA

REUMATOLÓGICA

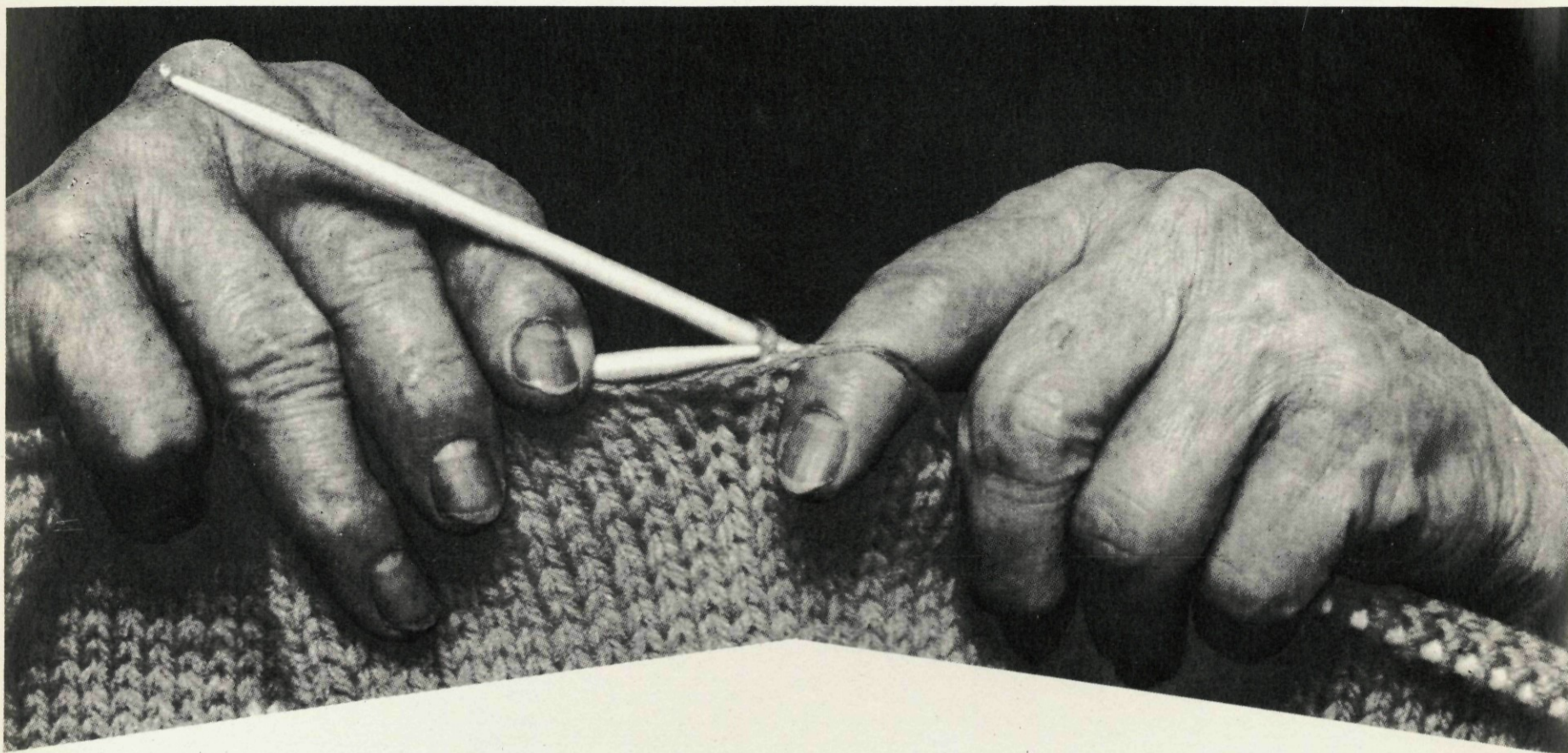
PORTUGUESA

Vol. XII

4

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Construa o MOVIMENTO



Indocid[®]
(Indometacina, MSD)

SUPOSITÓRIOS

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

30 supositórios 100 mg
P.V.P. 3.455\$00
S.M.S. 691\$00



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XII — Tomo 4

1987 — Dezembro

N.º 45

Sumário

EDITORIAL

- Programa EULAR 1985/1987
A Luta Contra as Doenças Reumáticas
Vicenzo Pipitone 199

ARTIGOS ORIGINAIS

- Manifestações Reumáticas em Doentes
com Insuficiência Renal Crónica em
Hemodiálise Iterativa
*A. Alves de Matos, Jaime C. Branco, F.
Coelho das Neves, F. Teixeira de Sousa,
J. Pinto dos Santos, J. Canas da Silva,
Clara Mil-Homens, José V. Barbas, M.
Viana Queiroz* 203
- Os Anticorpos Anticardiolipina nas Doenças
Auto-ímmunes
*Asherson Ronald A. MB, CHB, FACP, FCP
(SA), Moura JJ.* 227
- Algoritmos Clínicos do Diagnóstico das
Alterações da Calcemia
*A. C. Alves de Matos, J. Cunha Branco,
J. Canas da Silva, Viana Queiroz* 245
- INDEX 259

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101897.

EDIÇÃO E PROPRIEDADE: Sociedade Portuguesa de Reumatologia (Liga Portuguesa contra o Reumatismo)

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Rua de D. Estefânia, 187-189 —
1000 Lisboa — Telef. 57 23 26 - 40784

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Editorial Império, Lda. — Rua do Salitre, 155-1.º — 1296 Lisboa Codex — Telef. 57 31 73/57 34 74

Sommaire

EDITORIAL

- Programme de L'EULAR 1985/1987
Lutte contre les maladies rhumatismales
Vicenzo Pipitone 199

MÉMOIRES ORIGINAUX

- Manifestations rhumatismales chez des malades en insuffisance rénale chronique en hémodialyse itérative
A. Alves de Matos, Jaime C. Branco, F. Coelho das Neves, F. Teixeira de Sousa, J. Pinto dos Santos, J. Canas da Silva, Clara Mil-Homens, José V. Barbas, M. Viana Queiroz 203
- Anticorps anticardiolipine des maladies auto-immunes
Asherson Ronald A. MB, CHB, FACP, FCP (SA), Moura JJ. 227
- Algorithmes cliniques du diagnostic des alterations de la calcémie
A. C. Alves de Matos, J. Cunha Branco, J. Canas da Silva, Viana Queiroz 245
- INDEX 259

Contents

FOREWORD

- EULAR Programme 1985/1987 the fight against rheumatic diseases
Vicenzo Pipitone 199

ORIGINAL PAPERS

- Rheumatic manifestations in chronic renal patients on hemodialysis
A. Alves de Matos, Jaime C. Branco, F. Coelho das Neves, F. Teixeira de Sousa, J. Pinto dos Santos, J. Canas da Silva, Clara Mil-Homens, José V. Barbas, M. Viana Queiroz 203
- Anticardiolipin antibodies in auto-immune disease
Asherson Ronald A. MB; CHB, FACP, FCP (SA), Moura JJ. 227
- Clinical algorithms for Diagnosis of Blood Calcium Changes
A. C. Alves de Matos, J. Cunha Branco, J. Canas da Silva, Viana Queiroz 245
- INDEX 259

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: J. A. Pereira da Silva. REDACTOR-CHEFE: Prof. M. Viana Queiroz.

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves de Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J.F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J. A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.ª Cristina Catita e Mário Bexiga. REDACTOR CORRESPONDENTE EM FRANÇA: Dr. João Rego (Toulouse).

CONSELHO CIENTÍFICO: O Conselho Científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

DISTRIBUIÇÃO: Aos membros da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e, sempre que possível, a Instituições Médicas, de Reumatologia ou não, nacionais e estrangeiras (Ligas, Faculdades, Centros Científicos, Sociedades Médicas, Hospitais e Serviços), Revistas e Jornais Médicos e a outras instituições Culturais).

PUBLICAÇÃO: Trimestral (Março, Junho, Setembro e Dezembro). Faz e solicita a permuta. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA: *Acta Reuma. Port.*, volume (tomo): pág-pág., ano.

Assinatura anual (1 volume 4 tomos): Portugal 800\$00; Espanha 1.200 Pst; Resto do Mundo, US\$20.

Número avulso: 280\$00; US\$5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

- 1—A Redacção aceita trabalhos clínicos ou de investigação da especialidade ou a ela ligados. Reserva-se o direito de só aceitar artigos ainda inéditos.
- 2—Os artigos publicados e os textos das comunicações apresentadas em sessões científicas da Sociedade, ou por ela organizadas, são propriedade da «Acta», reservando-se a Redacção o direito de autorizar a sua inserção total ou parcial, noutras publicações.
- 3—A doutrina dos artigos publicados é da exclusiva responsabilidade dos autores.
- 4—Os artigos podem ser redigidos em português, francês, inglês ou espanhol, dactilografados a dois espaços, numa só face do papel, com margens largas e em duplicado.
- 5—Referenciados com o título em português, francês e inglês, (e facultativamente em espanhol ou alemão), nome do(s) autor(es) e seus títulos académicos e profissionais; instruções onde foi executado ou a que pertence o autor e respectivo director; localidade e país.
- 6—O texto deve ser precedido de um resumo sucinto, curto mas suficientemente esclarecedor, em português, francês e inglês (facultativamente, em espanhol e/ou alemão).
- 7—Cada artigo tem direito até cinco gravuras; além deste número a Redacção reserva-se o direito de as debitar pelo custo. As fotografias devem ter nitidez suficiente para dar reprodução e os gráficos e desenhos a tinta preta e em papel branco ou vegetal; em folhas separadas, anotadas no verso, a respectiva legenda, dactilografada, e a ordem numérica.
- 8—As referências bibliográficas, conforme o index medicus: apelido (maiúsculas), nome e pronomo do(s) autor(es); título; nome da publicação ou editor; localidade; volume; página; ano. Deve observar-se a ordem alfabética do último nome do autor (ou do 1.º autor).
- 9—Cada autor tem direito a 25 separatas. Para além deste número, serão debitadas pelo preço de custo, se forem requisitadas com a devida antecedência.
- 10—É da competência e responsabilidade da Redacção, a revisão das provas.

EDITORIAL

Eular Programme 1985/1987 **The fight against Rheumatic Diseases**

- (a) Pre and post graduate teaching in rheumatology
- (b) Organisation of in and out-patients' departments

In spite of an undeniable progress in the field of scientific research on rheumatic diseases from a clinical and therapeutical point of view, there are still many shortcomings in the struggle against rheumatic diseases all over Europe.

These shortcomings can lead to late or wrong diagnoses, inadequate therapeutical programming and even to the onset of a rheumatic handicap, and could be categorised as follows:

- (a) medical doctors having an insufficient knowledge in this field because of the lack of emphasis given to rheumatology during their years spent studying medicine at university;
- (b) non-existent or inadequate programmes for further medical education in rheumatology;
- (c) deficiencies in post-graduate schools;
- (d) lack or shortage of specialist services for in and out-patients suffering from rheumatic diseases (diagnosis, treatment and rehabilitation).

Enshrined in the By-laws of EULAR is the objective of stimulating and promoting awareness and knowledge of rheumatic diseases in order to develop improved methods of prevention, treatment, rehabilitation and relief.

Being a scientific association, EULAR should also act as an advisor to the various governments and promulgate the best strategy to be followed in the struggle against rheumatic diseases. For several reasons, principally political and socio-economic, it is impossible for one overall programme to be undertaken in all the EULAR member countries. A well-established collaboration between rheumatologists and general practitioners is absent in many countries, and this is why there is neither early diagnosis nor appropriate therapy for rheumatic diseases.

Therefore, the first thing to focus on is the improvement of relations between rheumatologists and general practitioners; and the various scientific societies and social leagues to which the rheumatologists belong could lead the way in this. They should emphasise that rheumatologists should be looked upon as an indispensable reference point for all practitioners treating patients with rheumatic diseases.

EULAR can provide each government with recommendations and suggestions, so that each country attempts to reach an optimal standard in researching and treating rheumatic diseases. This is exactly what the EULAR programme for 1985-87 intends to do.

Let us now examine the four points mentioned above individually;

(a) Shortcomings in pre-graduate schools

Rheumatology courses do not exist in many countries, instead, some information on rheumatic diseases is given in courses on internal medicine (varying in each university and each country). It would really be desirable for rheumatology courses to be autonomous or, if integrated into a course of internal medicine, to be officially recognised (for example, a student could take an examination in rheumatology and obtain a «credit» as part of his internal medicine examination.

(b) Shortcomings in further medical education programmes

These courses should be compulsory and should be organised by national organisms in order to guarantee uniformity, at least nationwide.

(c) Shortcomings in the post-graduate schools

This is one of the main problems that EULAR must face because it is absolutely necessary for each country to have an adequate number of rheumatologists (in proportion to the population density), so that specialists can assist patients affected by rheumatic diseases at all levels (in out-patients' departments, in-patients' wards and clinics). According to a survey made by Prof. Anders Bjelle (Chairman of the EULAR Standing Committee on Education), some countries are already well-organised in this respect (e.g. France, which has 1 rheumatologist per 41 000 inhabitants).

It is necessary, however, that rheumatology be recognised as a speciality in every country. According to prof. Bjelle's survey (Based on data collected from 24 countries), in 1985 only 11 out of 24 countries recognised rheumatology as a speciality, whereas other 11 countries recognised it only as a sub-speciality of internal medicine, similar to cardiology, endocrinology, nephrology, etc. One of the reasons for this is the variation in the organisation of post-graduate schools in the various European countries.

Apart from its denomination, however, it is important that rheumatology acquire real autonomy in order to be able to train specialists who are acknowledged as such to all purposes.

The training received by doctors specialising in rheumatology should be mainly practical, and not only theoretical; each post-graduate school should, therefore, be equipped with beds (even if only a few) reserved exclusively for rheumatic patients. It would also be convenient for this purpose if a «Rheumatology Unit» were an integral part of a post-graduate school (see point (d) below).

(d) Shortcomings in specialist structures (out-patients and in-patients' departments)

A crucial problem in many cases is that patients affected by rheumatic diseases are treated or hospitalised in non-rheumatological structures (orthopaedic, physiatric or internal medicine departments). It would be extre-

mely desirable for «Rheumatology Units» to be present in every country, distributed according to density of population.

The «Rheumatology Units» should be situated in agglomerations of about 500 000-1 000 000 inhabitants per unit (in proportion to the population density per km²).

A «Rheumatology Unit» is an operative unit consisting of:

1. an in-patients' ward with 30 beds for more seriously ill patients or those in acute phases of their illness;
2. a section for a day-hospital where those patients needing to be hospitalised for only a few hours could be assisted. Day-hospital would also produce some economic benefits since the number of days each single patient needs to stay in hospital would diminish and so would the number of requests for beds in the in-patients' wards;
3. an out-patient's department both to assist patients who do not need to be hospitalised and to check previously hospitalised patients;
4. a laboratory specialised in specific tests for rheumatic diseases. This laboratory would also be open to all the national out-patients' departments not belonging to the «Rheumatology Unit» and would work as an indispensable «filter» for rheumatic patients;
5. a Rehabilitation Division, (extremely important for many patients with rheumatic diseases) operative within the Unit itself.

Apart from the «Rheumatology Units», which would also be reference centres for general practitioners and rheumatologists, there should also be some out-patients' departments offering both an advisory service for general practitioners and treatment for patients who do not require hospitalization.

On the basis of the shortcomings we have found and indicated above, the EULAR Executive Committee feels that it is its duty to pass on these suggestions to all governments, scientific societies and social leagues so that an acceptable standard can be reached in the struggle against rheumatic diseases in all countries belonging to EULAR.

The scientific societies and social leagues, in turn, should collaborate with the governments of their countries to improve the general practitioners' knowledge of rheumatic diseases. Indeed, this is a specific duty of the societies and leagues, which would help to reduce expenses for the governments. The scientific and social organisations should periodically address brief and informative letters to all practitioners, including articles on less familiar subjects which ought to be better known, such as diagnostic protocols, therapeutical protocols, indications of necessary tests for the various rheumatic diseases and the importance of the diagnosis, etc.

Thus, rather than leaving everything to the sole initiative of the various governments, a close-operation between the governments and the societies and leagues will yield acceptable and certainly improved results.

Vicenzo Pipitone

(President da E.U.L.A.R. 1985/87)



- *Natal Felix e Ano Novo Próspero*
- *Felix Navidad y Ano Nuevo Prospero*
- *Joyeux Noël et Meilleurs Voeux pour la Nouvelle Année*
- *Merry Christmas and a Happy New Year*
- *Fröhliche Weihnachten und ein Gesegnetes Neues Jahr*
- *Migliori Auguri per Natale e Capo D'Anno*
- *Ποζγραβ.η.α.ο*
- *La Multi Ani*
- *Glaedellig Jul Godt Nyttår*
- *Gelukkigige Feefidagen*
- *God Jul og Godt Nyttår*
- *God Jul Och Gott Nytt år*
- *Kellemes Karácsonyt es Boldog új Évet*
- *Beste Wense Vir Kersfees en Nuwejaar*
- *Wesołych Świąt i Szczęśliwego Nowego Roku*
- *Sretni Praznici i Sretna Godina*
- *Hyvää Joulua ja Onnellista Uutta Vuotta*
- *Preje Všem Činárům Veselé Vánoce a Šťastný Nový Rok*
- *Beannachtaí na Nollag*
- *أطيب التهاني بالعام الجديد*
- *ΚΑΛΑ ΧΡΙΣΤΟΥΓΕΝΝΑ ΕΥΤΥΧΙΣΜΕΝΟΣ Ο ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΛΕΣ ΓΙΟΡΤΕΣ*
- *Zelig Kerstms En Gelukkig Nieuwjaar*

福

賀

新

禧

祝賀新年



OS AINE'S NÃO SÃO TODOS IGUAIS...

PROTECÇÃO À CARTILAGEM



Feldene 20

PIROXICAM *

UMA VEZ
AO DIA

ALÉM DA COMPROVADA EFICÁCIA
E BOA TOLERÂNCIA...

UM MODO DE ACÇÃO DIFERENTE

APRESENTAÇÕES:

FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 16 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 60 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 30 cápsulas de 20 mg
FELDENE * DM Cápsulas: Embalagens com 8 cápsulas de 20 mg
FELDENE * Supositórios: Embalagens com 12 supositórios de 20 mg

P.V.P. 823\$00; S.N.S. 165\$00
P.V.P. 2508\$00; S.N.S. 502\$00
P.V.P. 2376\$00; S.N.S. 475\$00
P.V.P. 780\$00; S.N.S. 156\$00
P.V.P. 1121\$00; S.N.S. 224\$00

Pfizer

Para mais informações sobre o produto solicitar a
Laboratórios Pfizer, Seixal — Apartado 1402 — 1012 LISBOA CODEX

Mobilisin[®]

creme

Terapêutica anti-reumática directa

- **ANTI-INFLAMATÓRIO**

Estabiliza a membrana dos lisossomas impedindo a libertação de enzimas.

(Inibe os enzimas lisossómicos e a hialuronidase)

- **REGENERADOR DO TECIDO CONJUNTIVO**

Intensifica a circulação sanguínea.

Normaliza a viscosidade, permeabilidade e propriedades higroscópicas, activando o metabolismo tecidular.

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

Apresentação: **Bisnaga com 100 g de creme**
620\$00 (S.N.S.-310\$00)

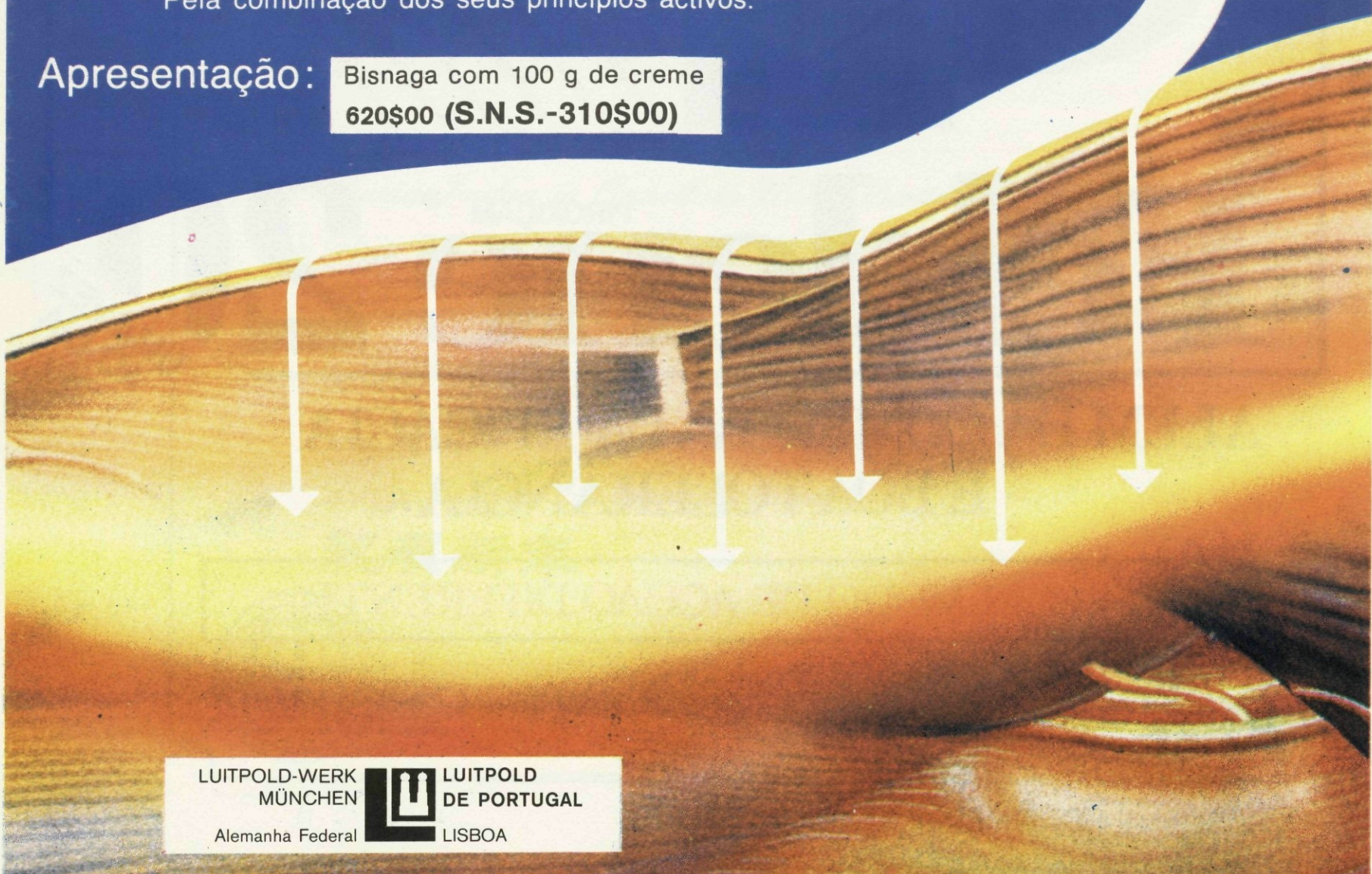
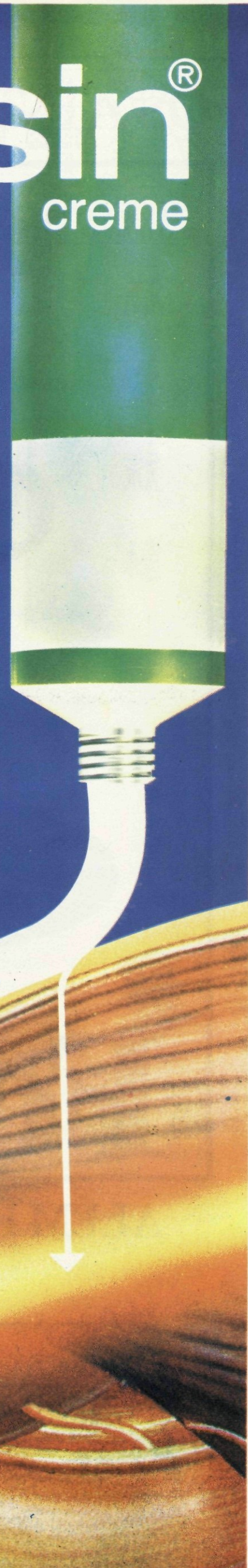
LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

Alemanha Federal



LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA



Manifestações Reumáticas em Doentes com Insuficiência Renal Crónica em Hemodiálise Iterativa

A. ALVES DE MATOS*, JAIME C. BRANCO**, F. COELHO DAS NEVES***,
 F. TEIXEIRA DE SOUSA†, J. PINTO DOS SANTOS‡, J. CANAS DA SILVA*,
 CLARA MIL-HOMENS‡, JOSÉ V. BARBAS‡‡, M. VIANA QUEIROZ#

Estudaram-se sob o ponto de vista reumatológico 60 doentes Insuficientes Renais Crónicos em hemodiálise iterativa.

Verificou-se que as queixas mais frequentes eram as raquialgias (63%), as artralguas periféricas (55%), a fraqueza (37%) e a dor (33%) muscular, o síndrome do túnel do tarso (23%), a dor óssea (22%), e o síndrome do túnel do carpo (18%). As artrites atingiram 5 dos doentes (8%), as tenossinovites 3 (5%) e as bursites 2 (3%).

Os doentes com artralguas prévias ao início da diálise agruparam-se de modo estatisticamente significativo nos grupos de menor duração de diálise, facto que merece um estudo mais aprofundado.

O tempo de duração de diálise dos doentes afectados por artralguas de início após o começo da hemodiálise foi significativamente maior do que o dos doentes sem artralguas.

As articulações mais frequentemente atingidas após o início da hemodiálise foram os joelhos (61%), os ombros (52%), as tibiotársicas (27%) e os punhos (24%). Verificou-se que os doentes que apresentavam maiores níveis de paratormona (PTH), referiam mais artralguas dos joelhos e tibiotársicas que os que tinham valores normais ou moderadamente elevados de PTH; esta diferença era estatisticamente significativa.

As artrites manifestaram-se mais frequentemente nos joelhos (4 doentes). Dos 5 doentes afectados por tumefacções articulares, 4 mostravam critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos de hiperparatiroidismo.

Sob o ponto de vista clínico-funcional, as queixas articulares foram predominantemente mecânicas, intermitentes, com escassa rigidez matinal, com movimentos dolorosos e limitados de Grau 1 e 2 e moderadamente incapacitantes.

Verificou-se que o síndrome do túnel do carpo é uma complicação precoce da HD, quando diagnosticado apenas por meios clínicos.

Diagnosticou-se, por meios exclusivamente clínicos o síndrome do túnel do tarso em 14 doentes (23%), em 11 bilateral e em 3 unilateral. 4 destes doentes apresentaram simultaneamente síndromas dos túneis do carpo e do tarso.

* Internos com o grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia.

** Interno do Internato Complementar de Reumatologia.

*** Interno de Nefrologia-Coordenador responsável do Centro de Hemodiálise do Lumiar.

† Nefrologistas-Coordenadores responsáveis do Centro de Hemodiálise do Lumiar.

‡‡ Director Clínico do Centro de Hemodiálise do Lumiar.

Assistente Hospitalar de Reumatologia do H.S. Maria

— Núcleo de Reumatologia (Resp: Prof. Viana de Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Director: Prof. Fernando de Pádua) do Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.

— Centro de Hemodiálise do Lumiar.

Não se encontrou na literatura consultada referência a este síndrome nos doentes hemodializados.

O fenómeno de Raynaud, de aparecimento após o início da hemodiálise, atingiu 25 doentes (42%).

As alterações radiológicas mais frequentes foram a reabsorção sub-perióstica (47%), o «tunneling» (42%), osteólise ou quistos (33%), osteopénia (32%) e as erosões (23%).

Verificou-se estreita relação dos níveis elevados da paratormona sérica com a reabsorção sub-perióstica, a osteólise e os quistos, a osteopénia, o crânio em «sal e pimenta», a coluna em «camisola de Rugby», a sacroileíte, as sacroilíacas fantasmas e com o crânio em «morcego», entidade de que não se encontrou descrição na literatura.

INTRODUÇÃO

Das complicações associadas à Insuficiência Renal Crónica e à Hemodiálise interactiva, contam-se as reumatológicas como das mais frequentes, nomeadamente o síndrome do túnel cárpico (STC), as artrites sépticas e diversas artropatias agudas ou crónicas ainda relativamente mal caracterizadas (1,2,3,4,5,4 e 6).

Este estudo procura caracterizar clinicamente estas manifestações esqueléticas, e a sua relação com o tempo de hemodiálise (HD) e com vários parâmetros biológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 60 doentes com Insuficiência Renal Crónica (IRC) em HD crónica no Centro de Hemodiálise do Lumiar. Os doentes eram dialisados 12 a 15 horas por semana com dializadores de fibras ocas de Cuprophano, com superfície entre 1,2 e 1,8 m² e reutilizados com Renalina.

Todos os doentes foram observados segundo um protocolo que incluía um interrogatório sobre sintomatologia osteo-articular, muscular, neurológica periférica e microvascular, passada ou presente (Quadro I).

Quadro I. *Sintomatologia Músculo-Esquelética Nervosa e Microvascular Investigada*

Dor óssea
 Dor muscular
 Fraqueza muscular
 Artralgias
 Tumefacções articulares
 Raquialgias
 Bursites
 Tenossinovites/Rupturas tendinosas
 Neuropatias de compressão
 Fenómeno de Raynaud



Artrite Reumatóide... ou poderá ser artrite gotosa?

ZYL 010-A-4-84

A artrite gotosa imita muitas vezes outras afecções – artrite reumatóide, osteoartrite, bursite, até mesmo entorse.

A possibilidade da artrite gotosa poder ser confundida com outras afecções articulares, foi claramente demonstrada em pesquisa na prática clínica.

De 604 doentes com gota, mais de 21% foram inicialmente diagnosticados como tendo entorse, bursite/sinovite, reumatismo, infecção, trauma ou outra afecção artrítica¹.

A artrite gotosa é a situação clínica que premeia o médico que a diagnostica, investiga e trata².

1. Currie, W. J. C. (1978) *Curr. Med. Res. Opin.*, 5, 714.
2. Thompson Baillie, W. (1983), *Modern Medicine*, 28/2, 35.

ZYLORIC-300

(allopurinol BP)

Previne a artrite gotosa

ZYLORIC 100 mg – comp. 100 / p.v.p. 578\$50
ZYLORIC 300 mg – comp. 28 / p.v.p. 502\$00

Comparticipação 80%



Wellcome LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.

na
artrose
na
artrite reumatóide

VOLTAREN



5 ampolas
P.V.P. 489\$00
P. comp. 98\$00

20 drag. 50 mg
P.V.P. 629\$00
P. comp. 126\$00

60 drag. 50 mg
P.V.P. 1.604\$00
P. comp. 321\$00

Voltaren Retard 30 drag.
P.V.P. 1.616\$00
P. comp. 323\$00

12 sup. 100 mg
P.V.P. 839\$00
P. comp. 168\$00

CIBA-GEIGY

Informação adicional
disponível em CIBA-GEIGY
DIVISÃO FARMA: Av. 5 de Outubro, 35-2º
1000 LISBOA

Consideraram-se as queixas dolorosas topograficamente, isto é, por segmentos articulares (p. ex. um doente era considerado como apresentando queixas nos joelhos independentemente dessas queixas serem uni ou bilaterais).

Registaram-se os tipos de nefropatia primitiva e o tempo de HD.

O método utilizado para o doseamento da paratormona foi o radioimunológico.

Solicitaram-se, sempre que necessário, exames complementares de diagnóstico radiológico, histopatológico ou electroneurofisiológico (electromiograma e estudo da velocidade de condução nervosa).

A revisão dos radiogramas foi efectuada independentemente por dois dos autores (A.A.M. e J.C.B.).

Definiram-se cinco grupos de doentes segundo o tempo de HD: Grupo 1 (G 1) em HD há menos de 24 meses; Grupo 2 (G 2) em HD entre 24 e 48 meses; Grupo 3 (G 3) entre 48 e 72 meses; Grupo 4 (G 4) entre 72 e 96 meses; e Grupo 5 (G 5) com mais de 96 meses de HD (Quadro II).

Quadro II. *Definição dos Grupos de Doentes Segundo o Tempo de Diálise*

Grupos	1	2	3	4	5
Tempo de HD (em meses)	≤ 24	> 24 ≤ 48	> 48 ≤ 72	> 72 ≤ 96	> 96

Os métodos estatísticos utilizados foram o «t de Student», o chi quadrado (χ^2) com correcção de Yates para números pequenos e o teste de probabilidades exactas de Fisher (7,8).

Dos 60 doentes que integraram este estudo, 36 eram do sexo masculino e 24 do feminino. A média de idade era de $54,5 \pm 13,1$ anos ($M \pm DP$) com extremos de 19 e 79 anos (Quadro III).

O tempo médio de HD foi de $43,5 \pm 34,9$ meses ($M \pm DP$), com extremos de 2 e 134 meses (Quadro III).

Quadro III. *Definição da População Estudada*

<i>N</i>	60
<i>Sexo:</i>	36 M/24 F
<i>Idade:</i>	$54,5 \pm 13,1$ anos (19-79 anos)
	M — $56,1 \pm 13,7$ anos (27-79 anos)
	F — $52,9 \pm 14,2$ anos (19-69 anos)
<i>Tempo de HD:</i>	$43,5 \pm 34,9$ meses (2-134 meses)
	M — $47,0 \pm 38,5$ meses (3-134 meses)
	F — $38,3 \pm 28,5$ meses (2-105 meses)

O Quadro IV mostra a distribuição dos agentes segundo faixas etárias em relação aos grupos de duração da diálise (G 1, G 2, G 3, G 4 e G 5 — ver Quadro II).

Quadro IV. *Distribuição de Idades e Duração de Diálise (em meses)*

Idade	n.º total doentes	G1 ≤ 24	G2 > 24 ≤ 48	G3 > 48 ≤ 72	G4 > 72 ≤ 96	G5 > 96
20	1	1	—	—	—	—
21-30	2	2	—	—	—	—
31-40	6	1	—	1	2	2
41-50	9	1	2	2	1	3
51-60	18	8	3	3	1	3
60	24	12	5	4	1	2
Totais	60	25	10	10	5	10

O Quadro V mostra a etiologia das nefropatias.

Quadro V. *Etiologia da Nefropatia Primitiva*

Tipo de Nefropatia	n.º total de doentes
Nefroangiosclerose	16
Glomerulonefrite	13
Abuso de Analgésicos	7
Tuberculose Renal	6
Doença Renal Poliquística	4
Diabetes Mellitus	4
Doenças Tubulo-Intersticiais	3
Outras	3
Etiologia Desconhecida	4
Total	60

RESULTADOS

Dos 60 doentes estudados, 48 (80%) referiram artralguas, 11 (18%) tumefacção articular acompanhada de dor e impotência funcional, 5 (8%) tumefacção da bolsa serosa olecraneana e 3 (5%) queixas compatíveis com tenossinovite.

Dos 48 doentes que se queixaram de artralguas, 15 referiram que as suas queixas se iniciaram antes do tratamento dialítico, o mesmo acontecendo com 6 dos 11 doentes com artrites e 3 dos 5 doentes com bursite olecraneana. Nenhum doente referiu episódios de tenossinovite antes de iniciar HD (Quadro VI).

Quadro VI. *Queixas Articulares e Abarticulares Segundo o Tempo de HD e o Início da Sintomatologia*

Grupo N	Total		G1		G2		G3		G4		G5	
	60		25		10		10		5		10	
	Pre D	Pos D	Pre D	Pos D	Pre D	Pos D	Pre D	Pos D	Pre D	Pos D	Pre D	Pos D
Artralgias (%)	15 (25)	33 (55)	11 *	7	2 *	6	2	6	0	5	0 **	9
Artrites (%)	6 (10)	5 (8)	6 ***	1	0 ***	1	0	0	0	1	0 ***	2
Bursites (%)	3 (5)	2 (3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Tenossinovites (%)	0 (0)	3 (5)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0

Legenda: Pre D—Início prévio e Pos D—Início após o começo da diálise.

* — $p=0,349$ (NS) comparando G1 e G2; **— $p=0,021$ comparando G1 e G5; ***—NS (teste de Fisher).

Como se verifica no Quadro VI, apenas os doentes dos primeiros grupos (G1, G2 e G3) apresentam queixas prévias ao início da HD. Como já se referiu, as Tenossinovites só se manifestaram após o início da HD. Comparando o número de doentes dos G1 e G2 que apresentaram artralgias previamente ao início da diálise, verificou-se que a diferença não é significativa ($p=0,349$). Pelo contrário, a diferença encontrada quando comparámos os G1 e G5 mostrou-se significativa com uma probabilidade de 0,021. Efectuámos um estudo semelhante para os doentes com artrites, e as diferenças entre os G1-G2 e G1-G5 não foram significativas. Das queixas articulares e abarticulares iniciados após o começo da HD, as mais frequentes foram as artralgias em 33 doentes (55%) seguindo-se-lhes as artrites em 5 doentes (8%), tenossinovites em 3 doentes (5%) e, por fim, as bursites em 2 doentes (3%) (Quadro VI).

Os doentes com artralgias distribuíram-se de modo relativamente uniforme pelos diversos Grupos de Duração de Diálise (GDD); todavia, a percentagem dos doentes atingidos em relação ao número total de cada GDD aumentou à medida que a ordem dos GDD se elevava. Assim, enquanto apenas 7 dos 25 doentes do G1 (28%) referiram artralgias, 9 dos 10 doentes do G5 (90%) manifestaram o mesmo tipo de queixas.

Estudando a diferença entre as médias de duração da análise dos doentes com e sem artralgias, verificámos que essa diferença era estatisticamente significativa ($p>0,001$) (Quadro VII), muito embora as populações tivessem idades semelhantes.

Cinco dos doentes estudados referiram que os episódios de dor e tumefacção articular se iniciaram após o começo da HD. Três desses doentes eram do sexo masculino. Tanto as diferenças entre as idades como entre as durações da diálise dos doentes com e sem artrites não foram estatisticamente significativos (Quadro VIII).

Quadro VII. Comparação das Médias de Duração de HD em Doentes com e sem Artralgias

	Número de doentes	Idade (anos) $\bar{M} \pm DP$	Duração Diálise (meses) $\bar{M} \pm DP$
C/Artralgias	33	53,7 ± 13,0	54,9 ± 34,1
S/Artralgias	27	56,7 ± 12,9	25,3 ± 28,2
Valor de t	—	0,8777	3,6241
p	—	0,5 < p < 0,1 (NS)	<0,001
Graus de Liberdade	58		

Legenda: NS — não significativo; \bar{M} — média; DP — desvio padrão; t — Teste «t de Student»

Quadro VIII. Comparação das Idades e da Duração de HD em Doentes com e sem Artrites

	N.º de doentes	Idade (anos) $\bar{M} \pm DP$	Duração de HD (meses) $\bar{M} \pm 41,3$
C/Artrites	5	50,0 ± 19,6	50,1 ± 41,3
S/Artrites	55	55,8 ± 11,4	42,6 ± 34,3
t		0,563	0,354
p		NS	NS
Graus de Liberdade	58		

Legenda: NS — não significativa; \bar{M} — média; DP — desvio padrão; t — Teste «t de Student»

As bursites, sempre olecraneanas, constituíram queixas em 2 doentes, ambos do sexo masculino. Também do sexo masculino eram os 3 doentes que referiram fenómenos de tenossinovite. Um dos doentes apresentou tenossinovite dos flexores e os outros dois doentes nos extensores dos dedos das mãos. Os dois doentes com bursites pertenciam ao grupo G 5. Os doentes com tenossinovites distribuíram-se pelos grupos G 1, G 3 e G 4.

No Quadro IX estão discriminadas as articulações atingidas por queixas álgicas antes e depois do início da HD.

Quadro IX. Localização das Artralgias e seu Início em Relação à HD

	Total	JL	OB	TT	PH	OA
Início prévio	15	12	4	5	1	7
Início posterior	33	20	17	10	8	17
χ^2	—	0,114 (NS)	0,564 (NS)	0,028 (NS)	0,688 (NS)	0,008 (NS)

Legenda: JL — Joelhos; OB — ombros; TT — tibiotársicas; PH-punhos; OA — outras articulações; χ^2 — chi-quadrado.

As articulações mais frequentemente atingidas após o início da hemodiálise, foram os joelhos (61%), os ombros (52%), as tibiotársicas (27%) e os punhos (24%). Comparando este envolvimento com as queixas pré-diálise nas mesmas articulações, verificámos que as diferenças não são significativas para nenhum grupo de articulações (Quadro IX).

Estudaram-se os doentes com artralguas após início de HD e os que nunca manifestaram artralguas em diálise e dividimo-los em 3 grupos consoante os níveis séricos de paratormona (PTH) eram normais (N), 2 a 3 vezes o normal (2-3 N) e superiores ao triplo do valor normal ($> 3 N$). Executámos estudo semelhante em cada grupo de doentes, com envolvimento de cada uma das articulações (Quadro X).

Quadro X. Distribuição dos Doentes com e sem Artralguas após Início de HD Segundo os Níveis Séricos de PTH e Localização das Queixas

	s/Artralguas	c/Artralguas	JL	TT	PH	OB	OA
N (n=24)	13	11	4	1	1	7	7
2-3 N (n=25)	10	15 §	10 •	4*	3	7	7
$> 3 N$ (n= 7)	0	7 §§	6 ••	4**	2+	2++	3++
Totais	23	33	20	9	6	16	17

Legenda: § — N/2-3 N ($\chi^2=0,499$), NS; §§ — N/ $> 3 N$, $p=0,024$ (Fisher); • — N/2-3 N ($\chi^2=1,144$), NS; •• — N/ $> 3 N$, $p=0,003$ (Fisher); * — N/2-3 N ($\chi^2=0,803$), NS; ** — N/ $> 3 N$, $p=0,008$ (Fisher); † — N/ $> 3 N$, $p=0,72$ (Fisher), NS; ++ — N/ $> 3 N$, NS; NS — não significativo.

Verificámos que a diferença entre os grupos gerais com e sem artralguas era apenas significativa quando se comparavam os doentes com PTH normal e os que apresentavam valores 3 vezes superiores ao normal ($p=0,024$). O mesmo se passou para os grupos com artralguas dos joelhos e tibiotársicas ($p=0,003$ e $p=0,008$, respectivamente). Não encontramos diferenças significativas nos restantes grupos.

Dos 6 doentes com artrites antes do início da HD, três sofriram de gota úrica, um de artrite psoriásica «simile» artrite reumatóide complicada de condrocalcinose, o quinto tinha uma sacroileíte bilateral grau IV e no último não conseguimos efectuar qualquer diagnóstico etiológico.

As características dos doentes que tiveram artrites pela primeira vez já em HD, estão discriminados no Quadro XI.

Os joelhos foram as articulações mais afectadas (4 doentes); um doente teve uma artrite do cotovelo e um outro (doente n. 38) teve um episódio de oligo-artrite com envolvimento de um joelho, ambas as tibiotársicas e um dos tarsos, que o incapacitou para a marcha durante 3 meses, tendo feito infiltração numa Unidade de Cuidados Reumatológicos.

A duração das crises variou nestes cinco doentes, entre uma semana e seis meses. Três deles estavam há mais de 6 anos em diálise, dois dos quais há mais de 8.

Quadro XI. *Características dos Doentes com Artrites de Início após Começo da Diálise*

N.º do Doente	idade	sexo	local. artrite	duração acessos	GDD	biopsia sinovial	diagnost.	HPT	estudo radiogr.	Obs.
10	31	M	JL	1 sem	5	NF	—	S	esclerose das SI	—
34	41	M	CT	3-4 m	5	NF	—	S	«	—
38	63	M	JL, TT, TS	5-6 m	4	NF	—	S	sinfisite pública, lesões líticas das IFD	incapacitante
39	19	F	JL	2 m	1	sinovite aguda	sépsis?	S	sem alterações	—
40	69	F	JL	2 m	1	NF	«pos-traumática»	N	condrocalcínose	—

Legenda: GDD — Grupo de Duração de Diálise; HPT — Hiperparatiroidismo; M — Masculino; F — Feminino; JL — Joelho; CT — Cotovelo; TT — Tibiotársica; TS — Tarso; SI — Sacro ilíacas; IFD — Interfalângicas distais das mãos; sem — Semana(s); m — Meses; NF — Não efectuada; S — presente; N — ausente.

Quadro XII. *Caracterização Clínico-Funcional das Queixas Articulares*

N.º	Ritmo		RM	Padrão		Movimentos DL				Incapacidade (grau)			
	M	I	> 30'	It	C	1	2	3	4	1	2	3	4
	27	6	7	29	4	16	10	5	2	25	6	2	0
%	82	18	21	88	12	48	33	15	6	76	18	6	0

Legenda: M — Mecânico; I — Inflamatório; RM — Rigidez matinal; It — Intermitente; C — Constante; DL — Dolorosos e limitados (grau 1 a 4)

Fez-se uma biopsia sinovial num dos doentes (n.º 39), que mostrou apenas infiltração por polimorfonucleares. O estudo do líquido sinovial revelou um número de células ligeiramente aumentado (1500 cel/mm³) com predomínio de polimorfonucleares, e o exame bacteriológico foi negativo. A evolução desta situação foi benigna com resolução completa e sem incapacidade residual.

Quatro destes cinco doentes tinham critérios clínicos e laboratoriais de hiperparatiroidismo (HPT). O único doente com artrites e sem HPT tinha como causa provável da sua artrite um traumatismo e apresentava também condrocalcínose.

Tomando em consideração todos os doentes afectados por manifestações articulares e abarticulares, e estudando-os sob o ponto de vista da caracterização clínica e funcional das suas queixas (ritmo doloroso, padrão das artralguas, rigidez matinal e grau de incapacidade), encontramos os valores expressos no Quadro XII.

As queixas de raquialgias, dores ósseas e musculares e de fraqueza muscular tiveram as prevalências indicadas no Quadro XIII.

Quadro XIII. *Distribuição das Outras Queixas Reumáticas com Início após Começo da HD, Segundo o Sexo e os GDD*

Grupo (n)	Total (60)	M (36)	F (24)	G 1 (25)	G 2 (10)	G 3 (10)	G 4 (5)	G 5 (10)
Raquialgias (%)	38 (63)	17	21	16	5	8	4	5
Dor óssea (%)	13 (22)	6	7	5	2	2	2	2
Dor muscular (%)	20 (33)	9	11	11	3	4	2	0
Fraqueza musc. (%)	22 (37)	9	13	10	4	4	3	1

Como se pode verificar pela sua análise, as raquialgias foram as queixas mais frequentes, atingindo 63% dos doentes. Seguiram-se-lhes em ordem decrescente de frequência, a fraqueza (37%) e a dor (33%) musculares. A dor óssea apareceu em 22% dos doentes. Embora os doentes do sexo feminino fossem apenas 2/3 dos do sexo masculino, todas estas quatro queixas reumáticas foram mais prevalentes nas mulheres. Não encontramos correlação entre a prevalência de qualquer destas queixas e o tempo de duração de HD.

Diagnosticámos em 11 doentes (18%) síndrome do túnel do carpo (STC), 6 bilaterais e 5 unilaterais, sendo dois destes do lado da fistula arteriovenosa (Quadro XIV).

Não observámos nenhum caso com lesão motora detectável clinicamente, pelo que nenhum doente foi sujeito a cirurgia.

O tempo de HD neste grupo de doentes variou entre o mínimo de 3 e o máximo de 82 meses, sendo a média de 27,6 meses ($\pm 25,9$).

Quadro XIV. *Neuropatias de Compressão*

	Unilateral	Bilateral	Total	dur.diálise ($\bar{M} \pm DP$)	Extremos
T. Carpo	5**	6	11	27,5 \pm 25,9	3-82
T. Tarso	3	11	14	35,1 \pm 31,0	5-99

Legenda: * Em meses; ** 2 casos do lado da fistula arteriovenosa

O síndrome do túnel do tarso (STT) foi diagnosticado em 14 doentes (23%), sendo em 11 casos bilateral e em 3 unilateral. Sete destes doentes queixavam-se de sensação de queimadura e/ou picadas na face plantar dos pés e em cinco o sinal de Tinel era positivo. Os outros sete doentes não apresentavam queixas, pelo que o diagnóstico se baseou na positividade do sinal de Tinel. Destes 14 doentes, apenas 2 eram diabéticos. O tempo de HD no grupo de doentes com STT era em média 35,1 \pm 31 meses, com extremos entre os 5 e os 99 meses.

Quatro doentes apresentavam STC e STT simultaneamente.

Foram efectuados estudos electroneurofisiológicos em 8 doentes, tendo seis apresentado sinais de polineuropatia periférica ligeira a moderada. Apenas em dois doentes se manifestaram sinais electrofisiológicos de STC.

O fenómeno de Raynaud das mãos foi referido por 29 doentes (48%). Era bilateral em 24 e unilateral em 5 (1 doente tinha queixas em um só dedo e outro em dois dedos da mesma mão; 2 dos doentes com queixas bilaterais referiram que estas eram mais intensas do lado do acesso vascular; num dos doentes com fenómeno de Raynaud unilateral, este estava localizado ao membro do acesso vascular (Quadro XV).

Quadro XV. *Fenómeno de Raynaud*

Local	Bilateral	Unilateral	Início pré-HD
Mãos (%)	24 (40%)	5 (8%)	5 (8%)
Pés (%)	1 (2%)	—	—
Total (%)	25 (42%)	5 (8%)	5 (8%)

Apenas 5 doentes, todos com Raynaud bilateral, referiram o início das suas queixas ao período pré HD.

Um doente referiu fenómeno de Raynaud das mãos e também dos pés, queixas que se iniciaram quando já estava em diálise.

As alterações radiológicas mais frequentemente encontradas na população estudada (Quadro XVI) foram a reabsorção sub-perióstica em 28 doentes (47%) o «tunneling» (fig. 1) em 25 doentes (42%), a osteólise ou quistos ósseos (fig. 2) em 20 doentes (33%), a osteopénia difusa em 19 doentes (32%) e as erosões (fig. 3) em 14 doentes (23%).

Observaram-se outras alterações — hipertrofia «em âncora» das epífises distais das últimas falanges dos dedos das mãos (fig. 4), calcificações vasculares (fig. 5),

NOVO

Profenid retard

1
COMPRIMIDO
POR
DIA

Além da

**EFICACIA
E SEGURANÇA,
COMODIDADE
POSOLÓGICA**

APRESENTAÇÃO:

Emb. de 30 comprimidos doseados a 200 mg
de Ketoprofeno

P.V.P. 1.380\$00

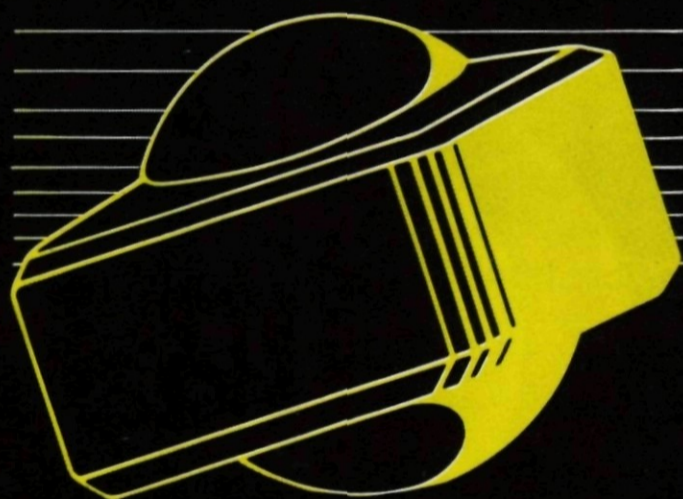
P.S.M.S. 600\$00

Lic. RHÔNE-POULENC, França
LABORATÓRIOS VITÓRIA
VENDA NOVA - AMADORA



Ridaura[®]

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE



MELHORA OS PARÂMETROS

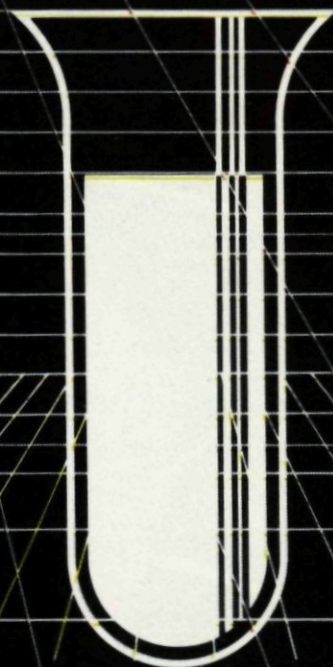
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4355\$00 (S.N.S. 2177\$50)
P.V.P. 100 comp. 6650\$00 (S.N.S. 3325\$00)



Fig. 1 -- «Tunneling» das primeiras falanges dos 3.^o e 4.^o dedos da mão. De notar a rarefacção óssea central (setas) com aumento das dimensões do espaço medular.



Fig. 2 «Quistos» ósseos (osteolise) das duas cabeças femurais. Sacroileite à direita (seta).

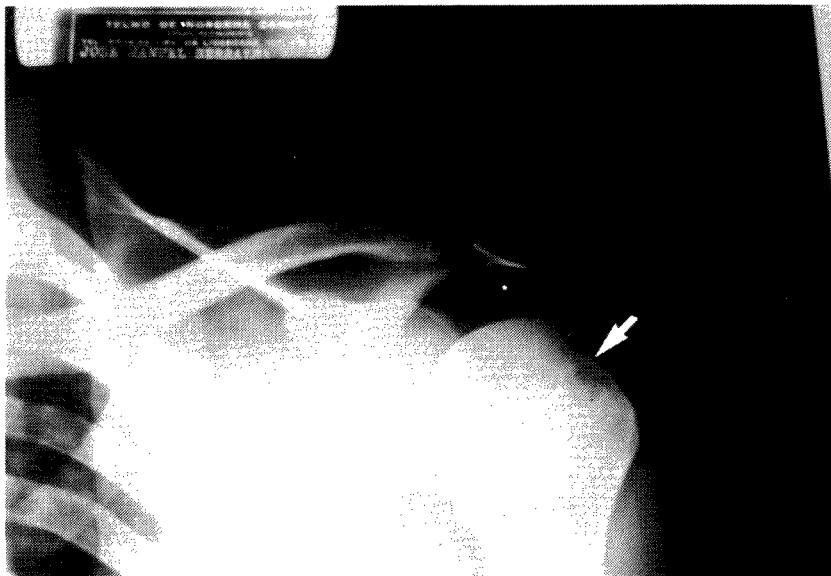


Fig. 3 — Erosões da cabeça do úmero esquerdo (seta).



Fig. 4 — Hipertrofia em «âncora» das epífises distais das 3.^{as} N. falanges dos dedos da mão.

crânio em «Morcego» (fig. 6), crânio com imagens em «sal e pimenta» (fig. 7), calcificações dos tecidos moles (fig. 8), hiperostose vertebral anquilosante (HVA), coluna em «camisola de Rugby» (fig. 9), condrocalcínose, sacroileíte (fig. 2), discite (fig. 10), sacroilíacas fantasmas (fig. 11) — todas em menor percentagem como se pode observar no Quadro XVI.

Quadro XVI. Alterações Radiológicas e sua Relação com o HPT

Alterações	N.º doentes	% Pop. total	PTH /	% c/ HPT
Reabsorção sub-perióstica	28*	47%	18/25	72%
«Tunneling»	25	42%	16/25	64%
Osteólise ou quistos	20*	33%	17/19	89%
Osteopénia	19*	32%	14/18	78%
Erosões	14	23%	8/14	57%
«Âncoras»	12	20%	6/12	50%
Calcific. vasculares	10*	17%	4/9	44%
Crânio em «morcego»	9*	15%	8/8	100%
Crânio em «sal e pimenta»	8	13%	6/8	75%
Calcif. tec. moles	7*	12%	3/6	50%
HVA	7	12%	4/7	57%
Coluna em «camisola de Rugby»	6	10%	6/6	100%
Condrocalcínose	5	8%	3/5	60%
Sacroileíte	4	7%	4/4	100%
Discite (EAP)	4	7%	1/4	25%
SI Fantasmas	3	5%	3/3	100%

Legenda: HVA — Hiperostose vertebral anquilosante; EAP — Espondiloartropatia; SI — Sacroilíacas; PTH — Paratormona; HPT — Hiperparatiriodismo; * — alguns doentes não fizeram doseamento da PTH.

O estudo da relação destas alterações radiológicas com os níveis séricos de PTH revelou que todos (100%) os doentes com crânio em «morcego», coluna em «camisola de rugby» e alterações das sacroilíacas apresentavam níveis séricos de PTH elevados. As outras alterações que se acompanharam de PTH sérica elevada foram a osteólise ou quistos ósseos (em 89% dos casos), a osteopénia difusa (78%), o crânio em «sal e pimenta» (75%) e a reabsorção subperióstica (72%).

DISCUSSÃO

As artralguas foram uma queixa frequente entre os nossos Joentes, tendo na grande maioria dos casos começado após o início da diálise. As dores articulares iniciadas antes da entrada em HD ocorreram apenas nos doentes com menor tempo de duração de diálise, enquanto as que tiveram início durante o período

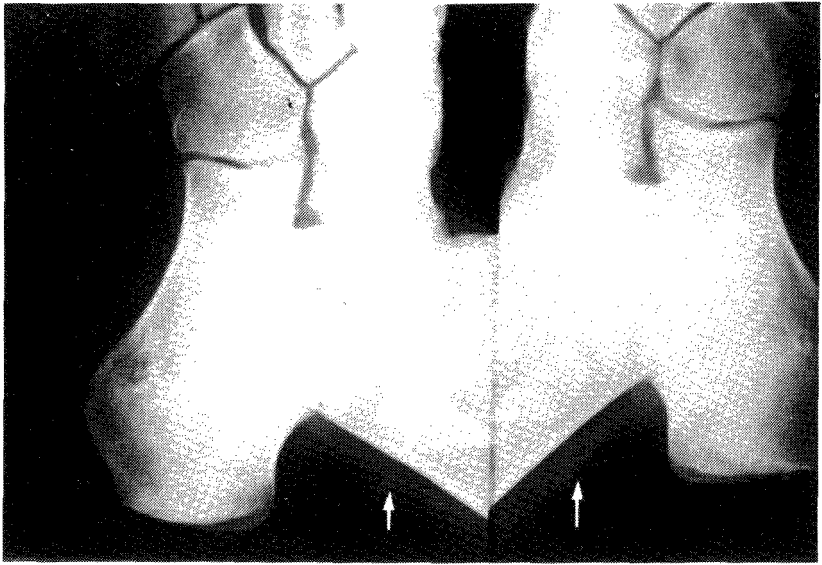


Fig. 5 - Calcificações vasculares das artérias tibiais posteriores (seta).

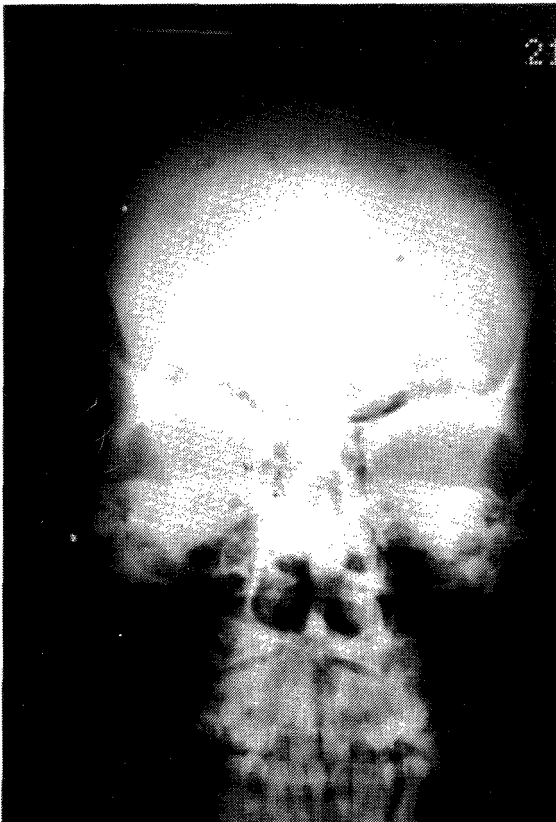


Fig. 6 - Crânio em «morego» por osteoporose circunscrita aos dois parietais.



Fig. 7 — Crânio de perfil com lesões granulares de osteosclerose e osteopénia, classicamente chamado em «sal e pimenta».



Fig. 8 - Calcificações dos tecidos moles (setas).



Fig. 9 — Coluna lombar de perfil com lesões de osteosclerose em faixa adjacentes às plataformas vertebrais, originando a clássica imagem em «camisola de Rugby».

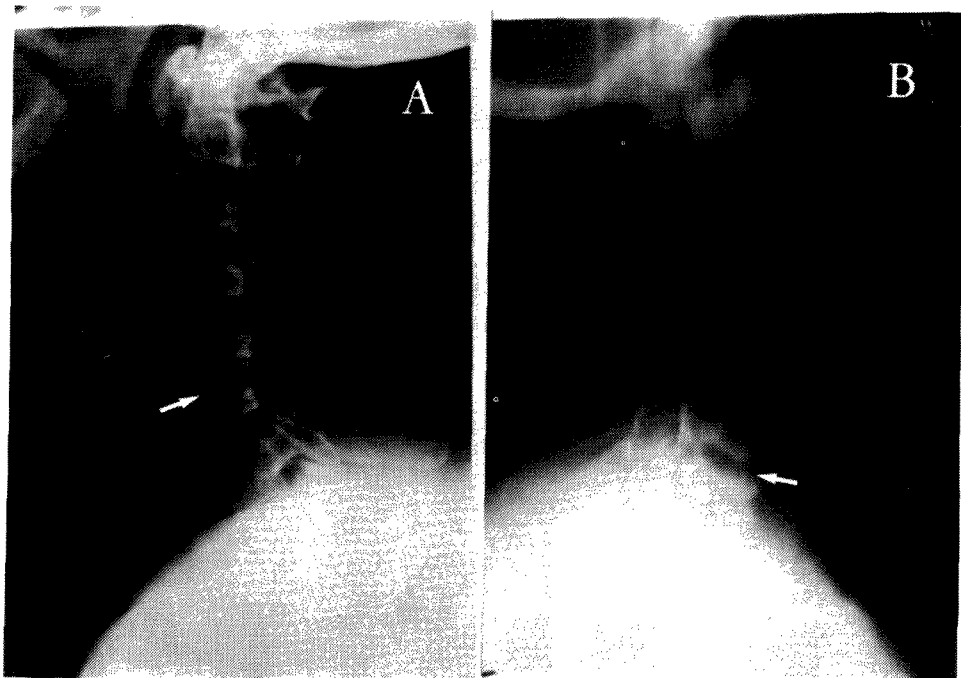


Fig. 10 — A. Radiograma de perfil da coluna cervical evidenciando espondilartropatia cervical de C₅-C₆ com estreitamento do espaço intervertebral e irregularidade dos planaltos vertebrais adjacentes (seta).
B. Tomografia da coluna cervical em que se observam melhor as alterações destrutivas de C₅-C₆ (seta).

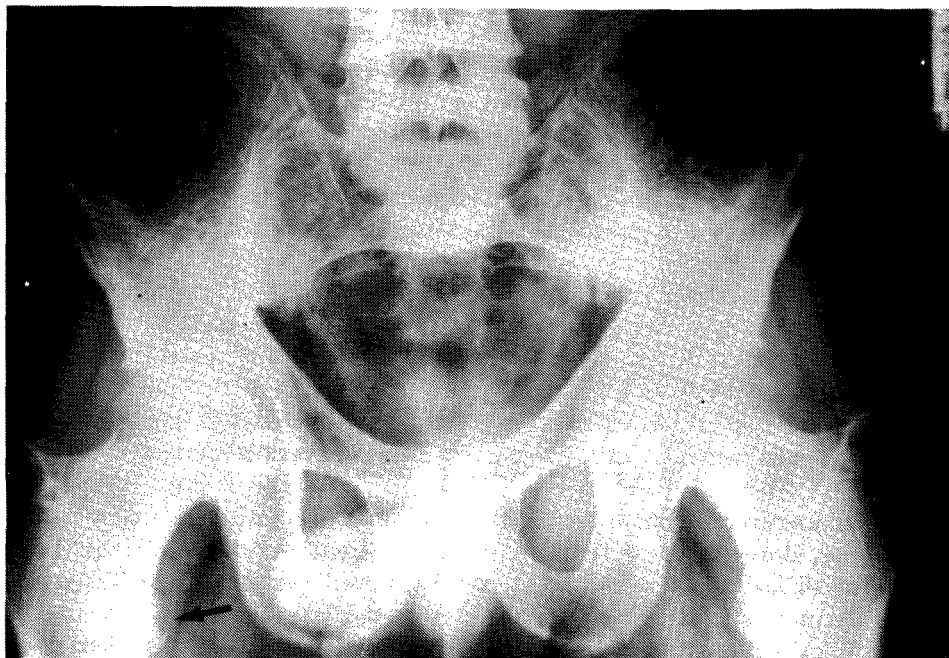


Fig. 11 — Sacroilíaca fantasma à direita e reabsorção dos troquiteres femurais (seta).

dialítico foram mais frequentes nos doentes que estavam há mais tempo sob hemodiálise.

Os ombros e os punhos foram as articulações mais vezes atingidas no período pós-diálise, enquanto na fase pré-dialítica foram os joelhos.

As artralguas foram mais frequentes nos doentes com *hiperparatiroidismo*, principalmente quando atingiram os joelhos e as tibiotársicas.

Em metade dos doentes que tiveram artrites, esta iniciou-se após o começo da diálise não se relacionando com o seu tempo de duração mas sim com o *hiperparatiroidismo*.

Embora os doentes do sexo feminino fossem apenas 2/3 dos do sexo masculino, as raquialguas, a dor óssea e a fraqueza e a dor musculares foram mais frequentes nos doentes daquele sexo.

Os Síndromas de Raynaud, do túnel cárpico e do túnel tarsico, ocorreram em grande número de doentes.

As alterações radiológicas ocorreram frequentemente, sendo a reabsorção subperióstica a que teve maior prevalência. Algumas das alterações radiológicas apareceram exclusivamente em doentes com *hiperparatiroidismo*.

Quinze dos nossos doentes referiram artralguas que se iniciaram antes da diálise. Estes doentes distribuíram-se de forma significativamente diferente pelos grupos de duração da diálise, sendo mais frequentes no grupo 1 e existindo apenas nos 3 primeiros grupos (Quadro VI). Na literatura que revimos não encontramos dados com que seja possível estabelecer comparações. A interpretação destes dados é difícil, podendo ter vários factores de erro: escasso número de doentes e subvalorização das queixas pelos doentes há mais tempo em diálise, entre outros. Estes

dados necessitam de confirmação quer através do alargamento do número de doentes observados, quer através de um estudo prospectivo ou que tenha como base os registos médicos prévios à diálise. Contrariamente a estes resultados, o estudo efectuado no mesmo sentido mas em relação a outras queixas (Quadro VI) reumáticas pré-dialíticas, não revelou qualquer diferença significativa entre os diversos GDD.

Chou e col. encontraram uma prevalência de 20% de artralguas nos 102 doentes em HD que observaram, prevalência muito menor que a verificada neste estudo (55%) (2). Esta diferença fica provavelmente a dever-se ao facto de a duração da análise dos doentes estudados por aqueles AA ser, em média, menor do que a duração da HD dos nossos doentes (20% dos doentes de Chou e Col. estavam em HD há mais de 5 anos, enquanto isto acontecia em 45% dos nossos doentes). Tal como outros AA (3,9), confirmámos, de resto, que o tempo de diálise influencia positivamente o aparecimento de queixas articulares dolorosas, já que os grupos de doentes há mais tempo em diálise tiveram uma maior prevalência de queixas (Quadro VI).

Em contraposição com as artralguas, verificámos que nos doentes com artrites, raquialguas, dores ósseas e fraqueza muscular (Quadros VI, VII, VIII e XIII) o tempo de diálise não teve influência sobre a prevalência destas queixas, o que sugere factores etiológicos diferentes para estes dois grupos de queixas.

A etiologia das manifestações osteoarticulares dos hemodializados crónicos não está ainda perfeitamente estabelecida, apontando-se como causas prováveis o hiperparatiroidismo (HPT) (9,10), o depósito de sais de alumínio (11,12), ou de cálcio (13,14,15), a acumulação de β_2 — microglobulina — substância amilóide (16,17,18,19,20,21) relacionada ou não com o tipo de membrana do filtro (22,23) e o ferro (3,24). A etiopatogenia das manifestações reumatismais dos hemodializados será provavelmente multifactorial.

No nosso estudo verifica-se que os doentes com níveis muito elevados (superiores a 3 vezes o valor normal) de PTH referiram um maior número de queixas do que os doentes com valores de PTH normais ou moderadamente elevados, e que as queixas dolorosas se situavam sobretudo nos joelhos e nas tibiotársicas. Não encontrámos na literatura referências a um achado semelhante, mas existem alusões (5) ao facto de o HPT grave se associar a dores ósseas intensas com loclização difusa nas pernas.

Recentemente tem sido descrita a *artropatia amiloidótica dos hemodializados* (19,21,25) que se caracteriza por hidrartrose dos joelhos, dor e limitação dos movimentos dos ombros, síndrome do túnel cárpico e tenossinovites com geodes e erosões articulares e periarticulares. Esta entidade é semelhante ao tipo de artropatia crónica descrita por Brown e col. (3).

Verificámos também que alguns dos nossos doentes referiram sobretudo artralguas dos punhos, ombros e pequenas articulações das mãos, não diferindo os seus valores de PTH sérica dos dos doentes sem queixas articulares, não sendo o HPT o agente etiológico provável desta situação.

Não foram por nós efectuados estudos no sentido do doseamento da β_2 — microglobulina que parece estar relacionada directamente com o depósito de amiloide encontrado nestes doentes (17).

A caracterização clínica da artropatia que acompanha a HD (Quadro XII), permitiu-nos verificar que o seu ritmo predominante é mecânico, com moderada

TROLISATE®

TRISSALICILATO DE COLINA E MAGNÉSIO

NA ARTRITE

- Mais efectivo que o ac. acetil-salicílico³
- Mais efectivo como anti-inflamatório que o ibuprofeno⁴
- Mais efectivo que a indometacina nas articulações da coluna lombar²
- Pelo menos tão efectivo como o naproxeno⁵

- Erosão gástrica não significativa^{6,7}
- Perdas sanguíneas fecais não significativas⁸
- Sem acção na agregação plaquetária nas doses terapêuticas^{9,10}

APRESENTAÇÃO:

Caixas de 100 comprimidos de trissalicilato de colina e magnésio equivalente a 500 mg de salicilato por comprimido. P.V.P. 1034\$00

INDICAÇÕES:

Alívio dos sinais e sintomas na artrite reumatóide, na osteoartrite e outras artroses.

DOSAGEM:

2 comprimidos duas vezes/dia na osteoartrite e na artrose moderada.
3 comprimidos duas vezes/dia na artrite reumatóide e nas artroses mais severas.

DAGRA DAGRA PORTUGUESA, LDA.
Largo João Vaz, 11
1700 LISBOA

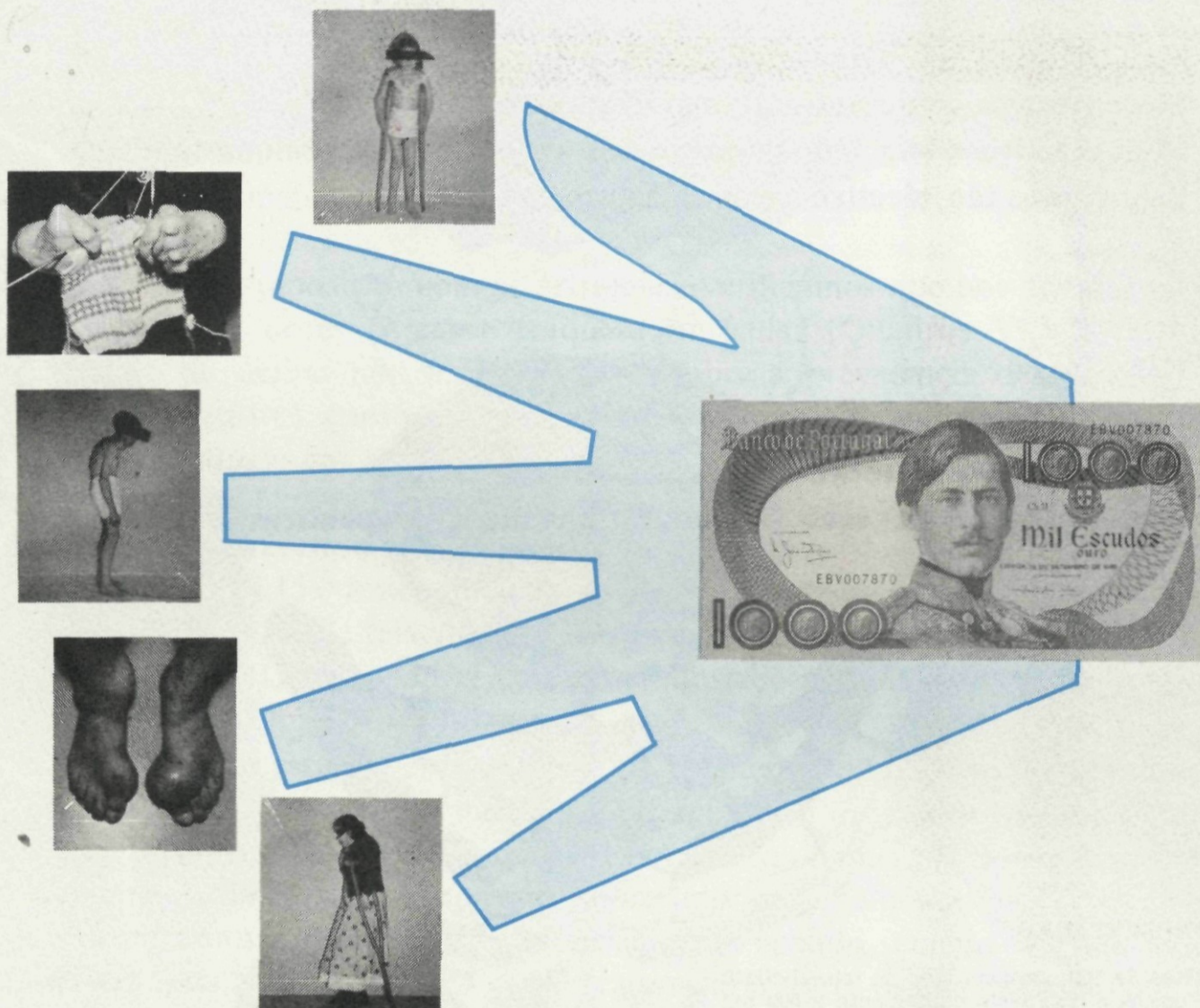
CONTRA-INDICAÇÕES:

Hipersensibilidade aos salicilatos.
Úlcera péptica activa. Hemofilia.

REFERÊNCIAS:

1. Cohen, A., *et al.* Curr. Ther. Res., (1978), 23,358
2. Goldenberg, A., *et al.* Curr. Ther. Res., (1978), 24,245
3. Giuliano, V. and Scharff, E.U., Curr. Ther. Res. (1980) 28,61
4. Ehrlich, G.E., *et al.* Rheumatol. Rehabil., (1980), 19,30
5. Multicentre Study. On file, Napp Laboratories Ltd.
6. On file, Napp Laboratories Ltd.
7. Sun, D., On file, Napp Laboratories Ltd.
8. Cohen, A. and Garber, H.E., Curr. Ther. Res. (1978), 23,187
9. Zucker, M.B. and Rothwell, K.G., Curr. Ther. Res. (1978), 23,194
10. Stuart, J.J. and Pisko, E.J., Pharmatherapeutica, (1981), 2,547
11. Gibson, T., *et al.* Br. J. clin. Pharmac. (1975), 2,233

**Está na sua mão, com tão pouco,
ANUALMENTE,
ajudar a evitar, curar ou compensar
situações graves como estas**



**PARTICIPE CONNOSCO
no tratamento e na recuperação possível
DE UM SÓ QUE SEJA
dos 800.000 Reumáticos Portugueses**

LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO

Rua D. Estefânia, 187-189 — 1000 LISBOA

Telefs. 57 23 26 - 4 07 64

Todos os dias das 9 - 12 e das 14 - 18 h

rígeidez matinal e incapacidade funcional. Estas queixas são intermitentes na grande maioria dos casos mas agravadas pelas sessões de diálise.

A incidência de episódios de artrite está relativamente mal documentada na literatura, havendo apenas uma série (26) que aponta para um valor — 2% — num estudo que envolveu 1350 doentes. Chou e Col. (2) referem uma incidência de 5%.

Cinco (8%) dos nossos doentes referiram o aparecimento de episódios de artrite após o início da HD. Os joelhos foram afectados em 4 destes doentes, o que está de acordo com a literatura (2,26) que refere ser esta articulação aquela que mais vezes é atingida pelo processo de inflamação sinovial.

No único doente que fez estudo do líquido e da membrana sinoviais, verificámos a ausência de bactérias ou de cristais e a presença de uma sinovite aguda sem depósitos de cálcio ou de amiloide. Esta doente estava em HD há um ano.

No estudo do Chou e col. (2) a pesquisa de cristais foi sistematicamente negativa e a pesquisa de depósitos cálcicos foi também negativa em 3 casos. Os depósitos de amiloide foram descritos por Munos-Gomes e col. (21) em 6 de 7 doentes com artrites dos joelhos, mas a duração da diálise foi em média de 8,6 anos e em todos os doentes superior a 5 anos.

Em todos os nossos 5 doentes o processo foi agudo, com crises que duraram entre uma semana e os 5 a 6 meses, e quatro destes doentes tinham valores elevados de PTH sérica.

O síndrome do túnel do carpo (STC) é já classicamente apontado como uma das complicações mais frequentes e, por vezes, incapacitantes da HD crónica (2,3,27). A sua prevalência varia de 2 a 31% conforme os estudos (28) crescendo com o aumento da sobrevivência em HD. Segundo Spertini e col. (27), o STC aparece em 5% dos doentes hemodializados com menos de 4 anos e em 26% dos hemodializados de mais longa data. A prevalência por nós encontrada situa-se dentro dos limites referidos na literatura, mas a duração da hemodiálise na população por nós estudada com STC é menor que na série de Spertini e col. (27).

Nenhum dos nossos doentes apresentava sinais de lesão motora (atrofia da eminência tenar ou défice muscular funcional) pelo que não se realizou descompressão cirúrgica em nenhum dos casos.

Exclusivamente por meios clínicos, diagnosticamos o síndrome do túnel tarsico (STT) em 14 doentes (23%). Em 11 casos o STT era bilateral e em 3 unilateral. A duração média da HD nestes doentes era um pouco superior à dos doentes com STC.

Não encontramos na literatura referências a este síndrome canalicular em doentes em HD.

Seis destes doentes apresentavam sinais de neuropatia urémica ligeira a moderada que pode, em conjunto com outras etiologias dos síndromas canalizadores, nomeadamente o depósito de amiloide (16,18,20,21,29), condicionar o aparecimento desta canaliculite.

As alterações radiológicas do esqueleto apareceram muito frequentemente na nossa série. Na alargada revisão bibliográfica que realizámos não encontramos nenhum estudo com orientação idêntica ao nosso.

Hardouin e col. (30) numa população de 80 doentes com vários anos de HD (duração média = 76 meses), descreveram sete tipos de alterações radiológicas que lhes pareceram específicas dos doentes hemodializados. Estes achados radiológicos foram as artropatias erosivas dos dedos das mãos, os geodes múltiplos do carpo, os

geodes da cabeça umeral ou do fémur, as espondiloartropatias erosivas, a espondilolistese cervical e as lacunas diafisárias múltiplas (30).

Na nossa casuística não são apresentadas as localizações das alterações radiográficas não específicas de peça ou segmento ósseo (p. ex. reabsorção sub-perióstica, osteólise ou quistos, osteopénia, erosões). Um estudo mais pormenorizado das repercussões radiológicas da HD crónica será objecto de uma publicação ulterior. Apesar disso, podemos também afirmar que a reabsorção sub-perióstica, as erosões e a osteólise ou quistos ósseos parecem ser alterações radiológicas relativamente características dos doentes em HD.

As erosões periarticulares são um achado comum no HPT secundário e, podem mesmo ser a alteração radiológica mais importante desta situação (31). A reabsorção sub-perióstica e as calcificações vasculares e dos tecidos moles são também reconhecidas alterações do HPT secundário (31,32).

A reabsorção sub-perióstica é melhor demonstrada no radiograma da mãos (bordo radial das falanges) embora também se possa observar na porção distal das clavículas e superfície interna das porções proximais das tíbias e fémures (31,33).

A análise dos radiogramas das mãos e punhos foi por nós realizada à semelhança do que fizera vários AA (31,32,33,34,35). Apesar do número de doentes estudados e do tempo médio de diálise serem muito variáveis de estudo para estudo, aquela análise revelou um padrão tipo «artrite» característico do envolvimento das mãos e punhos nos doentes hemodializados. Este padrão inclui erosões articulares, estreitamento dos espaços articulares, quistos periarticulares e osteopénia, sendo menos frequentes os depósitos periarticulares calcificados (32,33). As lesões ósseas apresentam vários graus de gravidade radiológica, podendo a erosão óssea ser a primeira indicação da existência de patologia tendinosa (34).

As erosões articulares e periarticulares parecem relacionar-se bem com a HD e com o seu tempo de duração, ocorrendo com maior frequência nos hemodializados de longo prazo (32,33). Estas erosões que podem progredir com o tempo e, geralmente, não provocam sintomas clínicos, não são facilmente confundíveis com outras artropatias, nomeadamente a artrite reumatóide (AR) (33,35). A predilecção, ao nível dos punhos, pelas articulações radio-cárpica a radio-cubital inferior (33), e ao nível das mãos pelas interfalângicas distais e metacarpofalângicas poupando relativamente as interfalângicas proximais, é uma das características destas erosões que permitem o diagnóstico diferencial com a AR (33,35). Outros elementos que podem ajudar nesta diferenciação são a sua distribuição na face cubital das peças ósseas, a ausência do estreitamento do espaço articular e a formação de osso marginal (33).

Ao nível das mãos e dos pés, observámos hipertrofia em «âncora» (20% dos doentes) das epífises distais das últimas falanges dos dedos das mãos e mais raramente dos pés (Fig. 4), «trunneling» (42% dos casos) dos ossos do carpo, tarso e falanges das mãos e pés (fig. 1). Este fenómeno de «tunneling», consiste na observação ao nível dos ossos descritos e ainda do número (mais raramente), de uma zona central de rarefacção óssea, traduzindo o aumento das dimensões do espaço medular do osso em todas as direcções, dando-lhe um aspecto de «osso pneumático».

A reabsorção óssea bilateral dos parietais que provoca osteopénia do crânio circunscrita a estas peças ósseas, parece ser a fase final da evolução radiológica do hipertiroidismo, de que não vimos qualquer descrição na literatura revista. A esta entidade que, embora de baixa prevalência (15% dos casos) nos parece bastante

específica dos hemodializados crónicos, chamámos crânio em «morcego» (fig. 6). O crânio em «morcego» bem como a coluna em «camisola de Rugby» e as alterações das articulações sacroilíacas (SI) (sacroileíte e SI fantasmas) ocorreram, na nossa série, sempre em doentes com HPT laboratorial.

Em 1984, *Kuntz e col.* (14) descreveram uma nova entidade clínica caracterizada pelo aparecimento em doentes hemodializados de lesões radiológicas destrutivas, particularmente raquidianas e principalmente da coluna cervical, com aspecto de espondilodiscite. Esta espondiliartropatia (EAP) que atingiu 4 dos nossos doentes é uma entidade para a qual se podem evocar vários factores etiológicos — microscristais (oxalato de cálcio, hidroxapatite, pirofosfatos), alumínio, amiloide, silicone (utilizado na HD), antiguidade da HD, o HPT (evidência de doentes melhorados após paratiroidectomia, influência da fístula arteriovenosa, envelhecimento prematuro do tecido conjuntivo (possível perturbação sistémica do metabolismo do colagénio) — dos quais nenhuma pode ser retido como exclusivo na génese das lesões observadas (36,37,38,39,40,41,42). Com evolução clínica variável estas lesões raquidianas apresentam uma radiologia relativamente uniforme, com estreitamento discal, geodes em espelho, esboço de condenação subcondral e ausência de osteofitose significativa (fig. 10) (36,42,43).

Esta EAP destrutiva que é, em geral rapidamente progressiva, assemelha-se à espondilodiscite infecciosa, aparece predominantemente nos doentes em HD de longa duração (37,38) embora possa ocorrer em insuficientes renais crónicos não hemodializados e normoaluminémicos, pelo que *Alcalay e col.* (39) propõem a denominação de EAP da Insuficiência Renal Crónica.

CONCLUSÕES

Dos resultados fornecidos por este trabalho podemos tirar as seguintes conclusões:

1 — O tempo de duração da diálise influenciou positivamente o aparecimento de queixas articulares dolorosas;

2 — As queixas dolorosas localizaram-se sobretudo ao nível dos joelhos e ombros e ocorreram mais frequentemente em doentes com níveis de PTH muito elevados;

3 — As artrites, raquialgias, dores ósseas e fraqueza e dor musculares não foram influenciadas pelo tempo de diálise;

4 — As queixas articulares dos doentes hemodializados foram predominantemente intermitentes com ritmo mecânico, moderadamente incapacitantes, com discreta rigidez matinal de curta duração, e agravadas pelas sessões de diálise;

5 — As artrites atingiram mais frequentemente os joelhos, tiveram um curso agudo e ocorreram quase exclusivamente em doentes com HPT;

6 — O STC, quando diagnosticado apenas por meios clínicos, é uma complicação da HD mais precoce do que em geral se refere na literatura;

7 — A duração média da hemodiálise nos doentes com síndrome do canal társico (que não encontramos na literatura relacionada com a HD) foi um pouco superior à dos doentes com síndrome do túnel cárpico;

8 — O fenómeno de Raynaud ocorreu em metade dos doentes estudados;

9 — As reabsorções sub-periósticas, erosões e osteólise ou quistos ósseos foram as alterações radiológicas mais frequentemente encontradas;

10 — Existe um padrão de tipo «artrite», nos radiogramas das mãos e punhos dos doentes hemodializados, com características que permitem a sua diferenciação com a artrite reumatóide;

11 — Descrevemos pela primeira vez uma lesão com fraca prevalência, mas que consideramos específica nos doentes hemodializados e que se caracteriza pela reabsorção óssea bilateral dos parietais, que provoca osteopénia craniana circunscrita àqueles ossos e a que chamámos crânio «em morcego»;

12 — O crânio «em morcego», a coluna «em camisola de Rugby» e as lesões da sacroilíaca ocorreram apenas em doentes com HPT;

13 — A espondiloartropatia dos hemodializados que ocorre habitualmente nos doentes com diálise de longa duração, foi mais frequente na coluna cervical e apresentou em quadro radiológico uniforme;

14 — A grande importância médica, económica e social das manifestações reumáticas dos hemodializados obriga que, no momento actual, estes doentes sejam regularmente observados por um reumatologista, afim de que o diagnóstico de situações graves, como por exemplo as artrites infecciosas, seja executado precocemente e se possa prevenir, pelo menos secundariamente, o aparecimento de algumas daquelas manifestações.

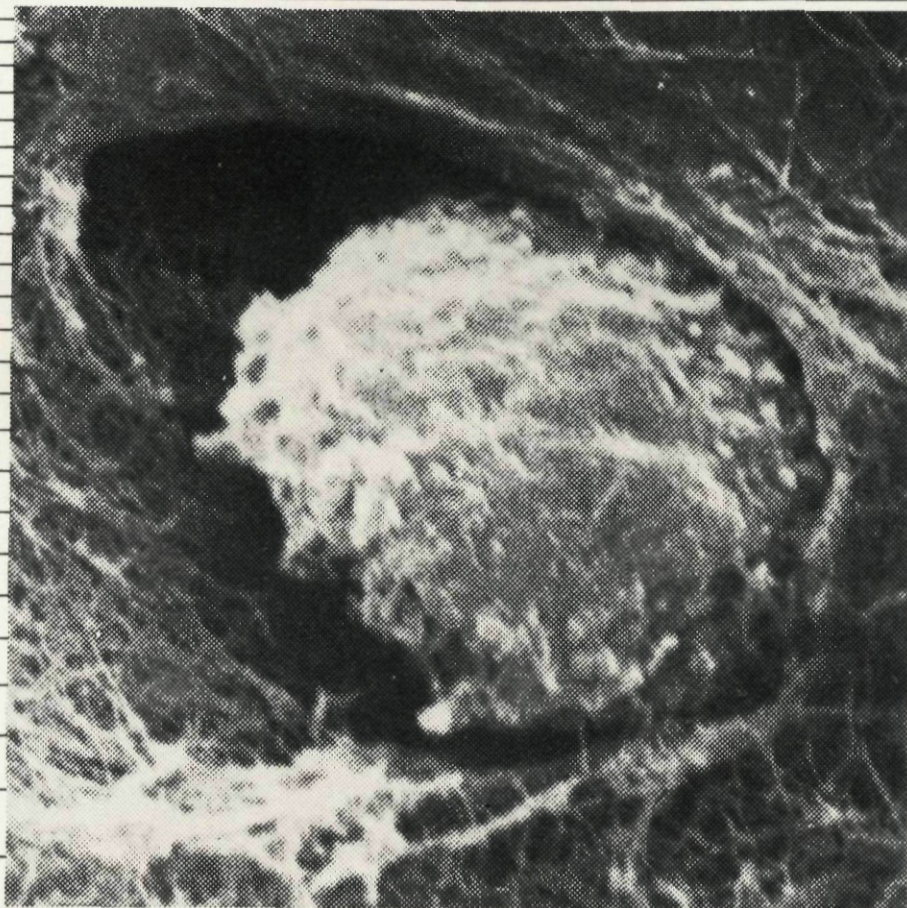
BIBLIOGRAFIA

1. Neff MS e col. — Patients surviving 10 years of hemodialysis. *Am J Med*, **74**: 996-1004, 1983.
2. Chou C-T, e col. — Musculoskeletal manifestations in hemodialysis patients. *Journal Rheumatology*, **12** (6): 1149-53, 1985.
3. Brown, EA, Arnold IR, Gower PE — Dialysis arthropathy complications of long term treatment with hemodialysis. *B. Med Journal*, **292**: 163-6, 1986.
4. Bardin T — Dialysis arthropathy: Epidemiological data. in *Eurorheumatology — Proceedings of the XIth European Congress of Rheumatology*, Ed Andrianakos A e col, *H Tagas & Son Press*, Athens — Greece, 1987.
5. Wright RS e col. — Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure dialysis and transplantation in the Kidney and Rhumatic Disease, Ed Bacon PA, Hadler NM, *Butterworth Scientific*, London, 1983.
6. Wendling D, Guidet M — Manifestations articulaires et périarticulaires de l'hémodialyse chronique chez l'adulte. *Revue du Rhumatisme*, **53** (12): 715,21 1986.
7. Swinscow TDV — Statistics at square one, 4th Ed. *British Medical Association*, London, 1978.
8. Levin, J — Estatística aplicada a ciências humanas. 2^a Ed. *Harbra*, São Paulo, 1978.
9. Goldstein S e col. — Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. *Am J. Med*, **78**: 82-6, 1985.
10. Rubin LA e col. — Erosive azotemic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum*, **27**: 1086-94, 1984.
11. Kessler M e col — Aluminium and dialysis associated arthropathies, in Abstracts of the χ th International Congress of Nephrology, Ed. Davidson AM, *TransMedica Europe Limited Conference Unit*, London, 1987.
12. Netter P e col. — Aluminium in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminium compounds. *Am J. Rheumatol.*, **11**: 66-70, 1984.
13. Reginato AJ e col — Arthropathy and cutaneous calcinosis in hemodialysis oxalosis. *Arthritis Rheumat.*, **29** (11): 1387-96, 1986.
14. Kuntz D e col — Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. *Arthritis Rheumat*, **27** (4): 369-75, 1984.
15. Hoffman GS e col — Calcium oxalate microcrystalline — associated arthritis in end stage renal disease. *Ann Intern Med*, **97**: 36-42, 1982.

16. Zingraff J e col — Degenerative osteo-articular lesions and amyloid infiltration in long-term hemodialysis patients. *Proc. EDTA-ERA*, **22**: 131-5, 1985.
17. Gejyo F e col — Serum levels of β_2 — microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Eng J Med*, **314** (9): 585-6, 1986.
18. Van Den Broucke JM e col — Capsular synovial and bone amyloidosis: complications of long-term hemodialysis. *Proc EDTA-ERA*, **22**: 135-8, 1985.
19. Bardin T e col — Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheumat*, **28** (9): 1053-8, 1985.
20. Fennes AZ e col. — Carpal Tunnel Syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, **VII** (2): 130-4, 1986.
21. Munoz-Gómez J e col — Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical hemodialysis for chronic renal failure: a new complication. *Annals Rheumatic Dis*, **44**: 729-33, 1985.
22. Chaward, J e col — Carpal Tunnel Syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheumat*, **29** (9): 1170-1, 1986.
23. Pengloan J e col — Relief of hemodialysis related inflammatory shoulder. **29**(9): 1170-1, 1986.
24. Pengloan J e col — Relief of hemodialysis related inflammatory shoulder pain after treatment by polysulfon membrane. in Abstracts of the χ th International Congress of Nephrology, *Ed Davidson AM, TransMedica Europe Limited Conference Unit, London*, 1987.
24. Pengloan J e col — Relief of hemodialysis related inflammatory shoulder pain after treatment by polysulfon membrane. in Abstracts of the χ th International Congress of Nephrology, *Ed Davidson AM, TransMedica Europe Limited Conference Unit, London*, 1987.
25. Sethi D r col — Dialysis arthropathy (DA) β_2 -microglobulin (β_2 M) amyloid and iron in. Abstracts of the χ th International Congress of Nephrology, *Ed Davidson AM, TransMedica Europe Limited Conference Unit, London*, 1987.
26. Munoz-Gómez, J — Clinical aspects of dialysis associated amyloidosis. in *Eurorheumatology — Proceedings of the XIth European Congress of Eurorheumatology — Proceedings of the XIth European Congress of Rheumatology*, Ed Andrianakos A e col, *H Tagas & San Press, Athens-Greece*, 1987.
27. Llach F, Pederson JA — Acute joint syndrome (AJS) and maintenance hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum*, **9**: 17-22, 1979.
28. Spertini F, Wanters JP, Poulens A — Carpal Tunnel Syndrome: A frequent, invalidating, long-term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* **21**: 98-101, 1984.
29. Kuntz D, Bardin T-Manifestations articulaires des hémodialysés. in *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital de Necker*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1985.
30. Kuntz D e col. — Amyloidosis in patients on long-term hemodialysis. *Arthritis Rheumat*, **27**: 527, 1984.
31. Hardouin P e col. — Aspects actuels de la pathologie ostéoarticulaire des hémodialysés. *Revue du Rhumatisme*, **54** (6): 469-73, 1987.
32. Hamilton S, Knickerboker WJ — Peri-articular erosions in the hands and wrists in hemodialysis patients. *Clinical Radiology*, **33**: 19-24, 1982.
33. Naidich JB e col. — Osteoarthropathy of the hand and wrist in patients undergoing long-term hemodialysis. *Radiology*, **164**: 205-9, 1987.
34. Resnick DL. — Erosive arthritis of the hand and wrist in hyperparathyroidism. *Radiology*, **110**: 263-9, 1974.
35. Meneghdello A, Bertoli M — Tendon disease and adjacent bone erosion in dialysis patients. *Brit J Radiol*, **56**: 915-20, 1983.
36. Sundaram M e col. — Erosive azotemic osteodystrophy. *Am J Roentgenol*, **136**: 363-7, 1981.
37. Hardouin P e col. — Les discopathies érosives des hémodialysés chroniques. *La Presse Médicale*, **14** (42): 2150-1, 1985.
38. Kaplan P e col. — Destructive noninfectious spondyloarthropathy in hemodialysis patients. *Radiology*, **162**: 241-4, 1987.
39. Sebert J-L e col. — Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients: possible role of amyloidosis. *Arthritis Rheum*, **29** (2): 301-3, 1986.

40. Alcalay M e col. — Places respectives de l'hémodialyse des dépôts d'hydroxyapatite et des dépôts amyloides dans la spondylarthropathie destructrice des hémodialysés. A propos de deux cas personnels sans hémodialyse. *Revue du Rhumatisme*, **53** (10): 529-34, 1986.
41. Hardouin P e col. — Les discopathies érosives des hémodialysés chroniques. Trois cas de localization cervicale. *Revue du Rhumatisme*, **53** (5): 301-5, 1986.
42. Sebert JL e col. — Spondylarthropathie destructrice avec dépôts amyloides chez 3 patients en hemodialyse chronique. *Revue du Rhumatisme*, **53** (7-9): 459-65, 1986.
43. Kuntz D — Dialysis destructive arthropathies. in Eurorheumatology — Proceedings of the XIth European Congress of Rheumatology. Ed Andrianakos A e col, *H Tagas & Son Press*, Athens — Greece, 1987.
44. Munoz-Gómez J, Estrada-Laza P — Early radiologic manifestations of destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. *Arthritis Rheumat*, **29** (9): 1171-2, 1986.

Quando começa a falhar aqui...



condrócito descoberto;
imagem ao microscópio
electrónico de varredura
(Neumüller, J.),
ampliação cerca de 3000 x.

ARTROSE RUMALON®

Composição

1 ml contém substâncias biológicas activas de 0,25 g de tecido cartilaginoso, 0,15 g de medula óssea, excipiente q. b.

Indicações

Artroses digitais. Gonartroses. Coxartroses. Espondilartroses. Poliartroses. Artroses da menopausa.

Apresentação:

5 ampolas de 1 ml: P.V.P. 469\$00 (comparticipação 80%)



Posologia

2 ml, por via intramuscular profunda, em dias alternados, durante 6-8 semanas.

ROBAPHARM
ROBAPHARM S.A.
Basileia

Delegação científica
em Portugal:
Robapharm Portuguesa, Lda.
Rua D. João V, 27 - 2º Dto.
1200 Lisboa
Telefone 65 21 93



BIFENE

(FENBUFENE)

ANTI-REUMÁTICO DE ACÇÃO PROLONGADA

- MÍNIMA INTERFERÊNCIA GASTRO-INTESTINAL
- SUPERIOR EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO
- PODEROSA ACÇÃO ANALGÉSICA
- RÁPIDA ABSORÇÃO

APRESENTAÇÃO:

Cápsulas a 300 mg. - Embalagem de 20
Embalagem de 60

P.V.P.
628\$00
1 601\$00

S.M.S.
314\$00
800\$00



Departamento de Propaganda:

Av. Gomes Pereira, 74 - 1500 LISBOA - Telef. 70 4151

X

Os Anticorpos Anticardiolipina nas Doenças Autoimunes

Anticardiolipin Antibodies in Autoimmune Disease

ASHERSON RONALD A. MB, CHB, FACP, FCP (SA)**, MOURA J.J. MD*

INTRODUÇÃO

Anticorpos para fosfolípidos (o «anticoagulante lúpico», anticorpos anticardiolipina e os anticorpos responsáveis pelo falso teste positivo da sífilis) ocorrem em situações nas quais existe uma estimulação monoclonal ou policlonal das células B. Embora muito comuns no Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) (1,2,3) e nas doenças relacionadas com o lúpus (4), são marcadores para os doentes definitivamente diagnosticados de LES, não preenchendo os critérios da ARA (5). No LES esta incidência foi estimada em $\pm 10\%$, mas estes anticorpos podem também ser encontrados numa variedade de outras doenças autoimunes (e.g. de Sjogren, o síndrome de Crest, Artrite Reumatóide), vários tipos de doença maligna (local, cervical, metástases de adenocarcinoma, brônquica), púrpura trombocitopénica autoimune, linfoma e leucemia linfoblástica crónica e uma variedade de infecções (mononucleose infecciosa, febre reumática aguda), assim como na síndrome de Behçet (3-6). Podem, ainda, ser provocados por certos medicamentos, aos quais associam o aparecimento de uma síndrome «lupus-like», como por exemplo a Fenotiazina e a Procainamida

INTRODUCTION

Antibodies to phospholipid ('the lupus anticoagulant', anticardiolipin antibodies and the antibodies responsible for the false positive test for syphilis) occur in situations where monoclonal or polyclonal B cell stimulation occurs. Although commonest in Systemic Lupus Erythematosus (1,2,3) (SLE) and 'lupus-like' diseases (4) «an eponym» for those patients not fulfilling the ARA criteria for the definitive diagnosis of SLE (5). In SLE the incidence has been estimated to be about 10%, but they may also be found in a variety of other autoimmune disease (e.g. Sjogren's, Crest Syndrome, Rheumatoid Arthritis) various types of malignancy (local, cervical, metastatic adenocarcinoma, bronchial), autoimmune thrombocytopenia purpura, lymphoma and chronic lymphomatous leukaemia and a variety of infections (infectious mononucleosis, acute rheumatic fever) as well as Behçet's Syndrome (3,6). They may also be provoked by certain drugs — particularly those associated with the production of 'lupus-like' syndromes such as Phenothiazine and Procainamide (7,8). Although present in all these conditions, of great clinical importance is the fin-

** Director of Clinical Research. The Lupus Arthritis Research Unit. Rayne Institut. St. Thomas' Hospital. London SE1. England. * Hospital da Universidade de Coimbra. Sector de Reumatologia. Coimbra Portugal

(7,8). Para além de estar presente em todas estas situações, é também de grande importância clínica a descoberta de elevações significativas destes anticorpos quando associados a certas situações clínicas como a Trombose Venosa Idiopática (9-13), AVC e enfarte do miocárdio (14,15) em doentes jovens (45 anos) (16), e ainda em doentes propensas ao aborto na ausência de doenças «autoimunes» evidentes, como é o LES (17,18).

Apesar de interferir claramente no processo de coagulação *in vitro*, a maioria dos doentes não têm tendência para sangrar, a não ser que lhes esteja associada uma trombocitopenia grave ou qualquer outro defeito de coagulação.

O «anticoagulante lúpico» e os anticorpos para cardiolípin são imunoglobulinas com afinidade para fosfolípidos carregados negativamente, podem ser da classe IgG, IgM ou IgA, tendo sido esta interferência demonstrada por alguns testes *in vitro*, dos quais o mais sensível e o mais usado é o idealizado por EXNER (19). No entanto, foram desenvolvidas recentemente técnicas altamente sensíveis, para a detecção de anticorpos anticardiolípin circulantes, as quais se reproduzem facilmente, podendo ser executadas em soros armazenados e permitir, assim, uma quantificação objectiva e mais exacta dos resultados. Com técnicas utilizando o método de radioimunoensaio — tal como foi descrita por Harris (1) e seus colaboradores — ou o «imunosorbent enzyme-linked» modificado (ELISA), desenvolvido por Gharavi (20), é possível obter uma boa correlação entre a actividade do «anticoagulante lúpico» e o nível destes anticorpos anticardiolípin (21). No entanto, tornou-se recentemente evidente, que os dois não respondem paralelamente à terapêutica com corticosteróides ou imunossuppressores e que em certas ocasiões um pode

ding of significant elevations of these antibodies alone in association with conditions such as «Idiopathic» Venous Thrombosis, stroke (9,13) and myocardial infarction (14,15) particularly in younger patients (<45 years) (16), and also in patients with recurrent fetal loss in the absence of overt «autoimmune» diseases such as SLE (17,18).

Although clearly interfering with the clotting process *in vitro*, most patients do not tend to bleed, unless there is severe thrombocytopenia present or another associated clotting defect.

The 'lupus anticoagulant' and antibodies to cardiolipin are immunoglobulins with an affinity for negatively charged phospholipids and may be of the IgG, IgM or IgA class and a variety of tests have been able to demonstrate this *in vitro* interference, the most sensitive and widely used being that devised by EXNER (19). Recently, however, more highly sensitive techniques have been developed for the detection of circulating anti-cardiolipin antibodies which are easily reproducible, can be performed on stored sera and allow a more exact objective quantification of results. These techniques involve either the radioimmunoassay method as described by Harris and his colleagues (1) or a modified enzyme-linked immunosorbent assay («ELISA») developed by Gharavi (20).

A good correlation may usually be obtained between the 'lupus anticoagulant' activity and the level of these anti-cardiolipin antibodies (21). Recently, however, it has become evident that the two do not respond in parallel to corticosteroid or immunosuppressive therapy and on occasion one may exist without the other — a «discordance» implying that they may not always measure exactly the same antibodies (22). The false positive reaction of syphilis (VDRL) is present in approxi-

existir sem o outro — uma «discordância» que implica que a inexactidão destes métodos de detecção de anticorpos pode nem sempre determiná-los com exactidão (22).

A reacção falsamente positiva da sífilis (VDRL) existe aproximadamente em 20 — 30% de doentes portadores de actividade anticoagulante lúpica «LA» ou de anticorpos a-CL no soro. No entanto, doentes com sífilis têm actividade «LA» negativa no plasma e não são portadores do anticorpo a-CL positivo (3). Assim, este teste específico, apesar de ser um bom orientador no que respeita à sua presença em doentes com problemas autoimunes, quando positivo não implica necessariamente a ausência de anticorpos antifosfolípidos — talvez de reacção cruzada — implícita na reacção VDRL (23,24).

De muito maior importância é a recente observação efectuada por Gharavi e Harris da qual advém, que não só é de focar a importância do actual nível do anticorpo na previsão da ocorrência de incidentes trombóticos (25), abortos repetidos ou trombocitopenia, mas que também pode ser significativo o isotipo (IgG ou IgM) (8,10,12). A teoria de «ligação» proposta por Gharavi implica que é o anticorpo IgG que tem importância patogénica, e que só ocorrem estes incidentes quando são detectados elevados níveis deste isotipo. Doentes com ACL induzidos por drogas possuem isotipos IgM, mas a sua existência não está frequentemente associada à trombose (8,10). Além disso, os níveis de actividade de a-CL numa grande maioria de soros de doentes não portadores de lúpus (acima mencionados) é geralmente baixo e contém muitas vezes o isotipo IgM.

MÉTODO DE ESTUDO (ELISA)

Placas microtituladas são cobertas com 30 μ l/poço de 50 μ g/ml fosfolípi-

matamente 20-30% of patients possessing «LA» activity or a-CL antibodies in serum. However, patients with syphilis have uniformly negative «LA» activity in plasma and are not a-CL antibody positive (3). This specific test therefore, although a good guide for their presence in patients with autoimmune disorders when positive, does not imply the absence of antiphospholipid antibodies, cross-reactive perhaps, are implicated in the VDRL reaction (23,24).

Of far reaching importance is the recent observation by Gharavi and Harris that not only is the actual level of antibody of importance in predicting occurrence of thrombotic events (25), recurrent fetal loss or thrombocytopenia, but that the isotype (IgG or IgM) may also be significant (20). The «switch» theory proposed by Gharavi implies that it is the IgC antibody which has pathogenetic significance and it is only when high levels of this isotype is present that these events occur. Those patients with drug induced a-CL antibodies possess IgM isotypes and their presence is usually not associated with thromboses (20,26). In addition, levels of a-CL activity in the vast majority of sera obtained from non-lupus patients mentioned above are usually low and often contain the IgM isotype.

METHOD (ELISA)

Microtitre plates are coated with 30 μ l/well of 50 μ g/ml phospholipid in organic solvent (ethanol for CL and chloroform: methanol 1:3 v/v for the other phospholipids). The plates are left open overnight at 4 °C to allow the organic solvent to evaporate. On the following day the plates are washed three times with PBS 100 μ l/well and blocked with 75 μ l of 10% BS per well for one hour at room temperature.

dos em solvente orgânico (etanol para CL e clorofórmio; metanol 1:3 v/v para os outros fosfolípidos). As placas são deixadas descobertas durante a noite a 4 graus C, permitindo assim que o solvente orgânico se evapore. No dia seguinte são lavadas 3 vezes com PBS 100 µl/poço e tapadas com 75 µl de 10% BS por poço, durante uma hora, a temperatura ambiente. Depois de tapadas, são lavadas uma vez com PBS e 50 µl fracções de amostras de teste, numa diluição 1/50 à qual foram adicionados 10% BS em cada um dos poços, duplicados e incubados durante 3 horas a temperatura ambiente. Depois da incubação, as placas são lavadas 3 vezes com PBS e as fracções 50 µl de fosfatase alcalina antihumana conjugada de carneiro IgG, IgM ou IgA às quais foram adicionados 10% BS. A diluição para anti-IgG e anti-IgM foram de 1:1000 e para anti-IgA de 1:500. As placas são depois incubadas durante 90 minutos a temperatura ambiente, sendo depois lavadas 3 vezes com PBS. Depois da lavagem, 50 µl de 1 mg/ml de substrato (fosfato p-nitrofenil) em tampão de diethanolamine (contendo 97 gr de diethanolamine: 0,1 g MgCl₂ 6H₂O: 0,2 g azeto de sódio) pH 9,8 foi adicionado a cada poço. A reacção poderá dar-se a uma temperatura de 37 graus C, num quarto escuro durante 45 minutos, parando depois com a junção de fracções de 50 µl de 3 M de hidróxido de sódio em cada poço. A absorção é lida a 405 nm com um «multiscanner» Titretek (Laboratórios Flow, UK).

Cada placa é composta por 8 diluições de uma amostra standard positiva, na qual a concentração do anticorpo anti-CL em cada diluição fora pré-determinada, usando anticorpos anti-CL purificados semelhantes ao isotipo dado. Deste modo, pode ser feita para cada placa uma curva standard e determinar-se assim a concentração de

After blocking the plates are washed once with PBS and 50 µl aliquots of test samples at 1/50 dilution in 10% BS were added to each of duplicate wells and incubated for three hours at room temperature. After incubation the plates washed three times with PBS and 50 µl aliquots of alkaline phosphatase conjugated goat antihuman IgG IgM or IgA in 10% BS were added. The working dilution for anti-IgG and anti-IgM was 1:1000 and for anti-IgA was 1:500. The plates are then incubated for 90 minutes at room temperature after which they are washed three times with PBS. After washing, 50 µl of 1 mg/ml substrate (p-nitrophenyl phosphate) in diethanolamine buffer (containing 97 g diethanolamine: 0,1 g MgCl₂ 6H₂O: 0,2 g sodium azide/1) pH 9.8 was added to each well. The reaction is allowed to take place at 37 °C in a dark chamber for 45 minutes and then stopped by adding 50 µl aliquots of 3 M sodium hydroxide to each well. Absorbance is read at 405 nm with a Titretek multiscanner (Flow Laboratories, UK).

Each plate is run with eight dilutions of a standard positive sample where the concentration of anti-CL antibody at each dilution has been predetermined using affinity purified anti-CL antibodies of the given isotype. Thus for each plate a standard curve can be constructed and the concentration of each test sample in ng/ml can be determined. Test samples are reported as having raised anti-CL antibody levels when their values exceed that of the mean plus four standard deviations of 40 normal control sera.

VENOUS THROMBOSES & PULMONARY EMBOLISM

The commonest clinical association of the 'lupus' anticoagulant and with anti-CL antibodies is recurrent venous thrombosis, often accompanied by pul-

cada amostra de teste em ng/ml. As amostras de teste são descritas como tendo níveis dum anticorpo anti-CL, quando os seus valores excederam a média +4 os desvios standard em 40 soros normais de controle.

TROMBOSE VENOSA E EMBOLIA PULMONAR

A associação mais comum do «anti-coagulante lúpico» com anticorpos a-CL é a frequente trombose venosa recorrente, muitas vezes acompanhada de embolia pulmonar (1,3). As trombozes afectam geralmente as veias profundas dos membros inferiores (TVPs), mas podem também afectar outras veias, como as renais (frequentemente com oclusão da VCI) com produção do síndrome hepatorenal, causando a síndrome de Budd-Chiari (13,16), ou um quadro semelhante à doença veno-oclusiva do fígado (17), trombose das veias ileofemural, axilar ou retiniana (a qual é particularmente invulgar no LES, excepto quando associada a estes anticorpos) (5). Pode também ocorrer uma tromboflebite (18) e vários estudos demonstraram uma ligação entre estes acontecimentos e doentes que tomam contraceptivos orais — a presença destes auto-anticorpos é considerada como um factor de risco no desenvolvimento de complicações associadas (19).

Vários destes doentes foram diagnosticados como embolia pulmonar recorrente, na ausência de qualquer doença imunológica, que tinham demonstrado o «anticoagulante lúpico», sendo por isso hoje obrigatório o teste para pesquisa de anticorpos antifosfolípidos em doentes que apresentam trombose idiopática das veias profundas ou embolia pulmonar, associadas à detecção de deficiência de proteína C, proteína S ou Anti-trombina III.

monary embolism (1,3). The thrombozes affect the deep veins of the lower limb usually (DVTs) but may affect other veins such as renal (often with IVC occlusion) with the production of a nephrotic syndrome (27) hepatic, causing a Budd-Chiari Syndrome (28,29) or a picture resembling veno-occlusive disease of the liver (30), axillary, ileofemoral or retinal vein thrombosis (which is particularly uncommon in SLE except in association with these antibodies) (31). A superficial thrombophlebitis may also occur (32) and several studies have shown a relationship of these events to patients taking oral contraceptives — the presence of these auto antibodies considered to be an added risk factor in the development of associated complications (33,34).

Several patients have been documented with recurrent pulmonary embolism in the absence of any immunological disease who have demonstrated the 'lupus' anticoagulant (35,36) and it is therefore mandatory today to test for antiphospholipid antibodies in any patients presenting with 'idiopathic' deep vein thrombosis or pulmonary embolism in addition to the detection of Protein C, Protein S or Anti-thrombin III deficiencies.

HAEMATOLOGIC DISORDERS

Thrombocytopenia in SLE has many causes and some patients presenting initially with autoimmune Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP) subsequently develop a full blown lupus clinical picture. Thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) which may either be sustained or intermittent is often an accompaniment of the antiphospholipid syndrome (37) and some 30% of ITP patients have also been shown to have statically significant elevations of

COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS

A trombocitopenia no LES tem muitas causas, e alguns doentes que apresentaram inicialmente Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), desenvolveram subsequentemente um quadro clínico de lúpus. A trombocitopenia ($100 \times 10^9/l$), cujo estado pode ser estacionário ou intermitente, é frequentemente acompanhada da síndrome antifosfolípido e alguns dos 30% de doentes portadores de Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), mostraram também um aumento estatisticamente significativo de títulos dos anticorpos anti-CL (22).

Levanta-se no entanto, uma presumível hipótese de que estes anticorpos de algum modo reagem com os fosfolípidos da membrana da plaqueta, provocando, desde cedo, não só danos na mesma, mas também a sua extinção pelo sistema retículo-endotelial.

Um mecanismo idêntico pode ser o responsável pela positividade do teste de Coombs, acompanhado algumas vezes por uma anemia hemolítica, também não propriamente invulgar neste leque de doentes.

ABORTO RECORRENTE

Ultimamente foi dada muita atenção ao aborto recorrente na presença de anticorpos antifosfolípidos (39-43), os quais têm estado implicados não só no aborto espontâneo de 3 meses, mas também no de 6 meses e mesmo na morte fetal no 3.º trimestre. Parece, assim, válida a afirmação, de que a tendência trombótica em certos doentes é responsável pelo enfarte e necrose da placenta em muitos dos casos conhecidos (44).

É conhecida a oclusão decidual e placentar, mas não está presente em todos os doentes, e outros mecanismos podem mesmo ser indicados, como a

anti-CL ab titers (38). A presumptive current hypothesis is that these antibodies in some way react with phospholipid in the platelet membrane, predisposing to early platelet damage and their removal by the R.E. system.

A similar mechanism may be operating in the production of Coombs positivity, sometimes accompanied by a haemolytic anaemia, also not uncommonly found in this subset of patients (3).

RECURRENT FETAL LOSS

Recurrent fetal loss in the presence of anti-phospholipid auto-antibodies has recently received much attention and they have been implicated not only in firsty trimester spontaneous abortions, but also in second and early and third trimester fetal deaths. It seems likely that the thrombotic tendency observed in patients is responsible for infarction and necrosis of the placenta in many of the cases reported (44).

Decidual and placental vessel occlusion is seen, but not present in all patients and other mechanisms such as impairment of prostacyclin production which is known to occur in pre-eclampsia may be indicated. There seems to be a high rate of pre-eclampsia and fetal growth retardation in several series of patients reported to date.

Lockshin and colleagues (44,45) from the New York Hospital found that the levels of anti-cardiolipin antibodies constituted the most sensitive assay for the prediction of fetal distress or death in patients with SLE. They also found that levels were an earlier and more important predictor of these complications than the 'lupus anticoagulant' test. These findings have an important bearing on management of these patients during pregnancy and

Calcitonina-Sandoz®

(calcitonina sintética de salmão)

100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



PVP 2400\$00 (SMS 960\$00)



PRODUTOS SANDOZ, LDA. — R. S. Caetano, 4 — 1296 LISBOA — Telef. 605011

viartril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses

TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM

VIARTRIL - S Capsulas — P.V.P. 1 373\$00 (P.S.N.S. 687\$00)
VIARTRIL - S Injectavel — P.V.P. 661\$50 (P.S.N.S. 331\$00)
VIARTRIL - S Duo — P.V.P. 2 495\$00 (P.S.N.S. 1 248\$00)

 **DELTA**
LABORATÓRIOS MASSAMÁ - QUELUZ

Grupo **ROTTA RESEARCH**

produção de prostaciclina que costuma acontecer na pré-eclâmpsia.

Parece haver um elevado nível de pré-eclâmpsia e de atraso no crescimento fetal em várias séries de doentes.

Lockshin (45) e colaboradores, do Hospital de Nova York, descobriram que os anticorpos anticardiolipina constituem a hipótese mais sensível no que respeita ao prognóstico de perigo ou morte do feto em doentes com LES. Descobriram, também, que estes níveis previam mais cedo estas complicações e eram mais importantes do que o teste do «anticoagulante lúpico».

Estes factos têm importância no acompanhamento destas doentes durante a gravidez e serão ainda futuramente discutidos na secção da terapêutica.

De grande importância são alguns doentes referidos (43), que apesar de demonstrarem estes anticorpos durante a gravidez, não mostraram ser portadores de LES, nem mesmo de teste ANA positivo. A sua determinação é obrigatória em doentes com uma história de abortos de repetição, mesmo na ausência de evidência clínica/laboratorial de doença autoimune.

OCLUSÕES ARTERIAIS

Embora os vasos cerebrais não sejam habitualmente afectados, outras artérias podem também estar envolvidas. Apesar da vasculite/artrite ainda continuar a ser o mecanismo patogénico documentado mais frequente nas oclusões arteriais, não é invulgar um mecanismo «trombogénico» primário associado com os anticorpos antifosfolípidos. Também foram relatadas (48) oclusões de grandes vasos envolvendo artérias periféricas e gangrena (46), associadas a oclusões mesentéricas e enfarte intestinal (47). A «Síndrome do Arco Aórtico», caracterizada pela falta

will be discussed further in the Therapy section. Of great interest are some patients reported (43) who, although demonstrating these antibodies during pregnancy, have neither overt SLE nor even a positive ANA test, making their estimation in patients with a history of repeated fetal loss obligatory even in the absence of clinical/laboratory evidence of an auto-immune disease.

ARTERIAL OCCLUSIONS

Although the cerebral vasculature is not commonly affected, other arteries may also be involved. Although vasculitis/arthritis still remains the most frequent documented pathogenetic mechanism in arterial occlusions, a primary 'thrombogenic' mechanism in association with the anti-phospholipid antibodies is not uncommon. Large vessel occlusions involving peripheral arteries and associated with gangrene (46,47) mesenteric occlusions and bowel infarctions have also been documented (48,49). An 'aortic arch syndrome' with absent upper limb pulses and an occlusion of the axillary artery has been described (50) and recently a patient with a 6 cm occlusion of the abdominal aorta itself causing abdominal 'coarctation' has also been documented (50) In all these patients histology of the affected vessels, where available revealed an absence of 'vasculitis'.

The retinal arteries may also be commonly involved, often together with the retinal veins (30).

CARDIAC OCCLUSIONS

Coronary artery occlusion with myocardial infarction has now been documented in a number of patients, mostly young, and several of these have been females (14,15) Coronary angio-

de pulsação nos membros superiores e uma oclusão da artéria axilar foi também descrita (50). Recentemente, também foi apresentado um caso de um doente com 6 cm de oclusão da aorta abdominal, causando ela mesma «coarctação» abdominal. Em todos estes doentes foi detectada a histologia dos vasos afectados, uma ausência de «vasculite». As artérias retinianas também podem estar frequentemente envolvidas, juntamente com as veias da retina (30).

OCLUSÕES CARDÍACAS

A oclusão da artéria coronária, com enfarte do miocárdio, foi registado num número de doentes, sobretudo jovens — muitos dos quais eram mulheres (14,15) —. A angiografia coronária não revelou a presença de um processo ateromatoso, nem os doentes eram hiperlipidémicos ou recebiam esteróides de longa data. Uma «obstrução» localizada, tem sido normalmente evidente.

Recentemente, na Suécia, Hamsten et al descobriu uma elevada proporção (21%) de anticorpos anticardiolipina em sobreviventes jovens com enfarte do miocárdio (45 anos) e que desenvolveram posteriormente repetidas oclusões vasculares após o mesmo. Incluíam trombozes venosas difusas, embolia pulmonar, oclusões arteriais dos membros inferiores, enfartes cerebrais e enfartes do miocárdio (16).

Do mesmo modo, em doentes nos quais fracassou o «Coronary Artery Bypass Graft» (CABG), a falência do enxerto parece atribuir-se à subida dos anticorpos anticardiolipina, estando a ser feita forte pressão para que se efectue uma detecção pré-operatória em doentes prestes a serem submetidos a tal intervenção.

graphy has not shown the presence of an atheromatous process nor have the patients been hyperlipidaemic or on long term steroids. A localised 'block' has usually been evident. Hamsten et al in Sweden have recently found a higher proportion (21%) of raised anti-cardiolipin antibodies in young survivors of myocardial infarction (<45 years) who developed recurrent vascular occlusions after the event. They included DVT and pulmonary embolism, lower limb arterial occlusions, cerebral infarctions and new myocardial infarctions (16).

Similarly, in patients with 'Coronary Artery Bypass Graft' (CABG) failure, late graft occlusions seemed particularly to be related to raised anti-cardiolipin antibody levels and a strong case has been made for pre-operative screening of patients about to undergo Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgery (52).

Workers from the New York Hospital have recently documented a large group of patients with the 'antiphospholipid' syndrome who appeared to have aortic or mitral valve involvement resulting in incompetence (33). Histology of one of the valves replaced showed the presence of endocardial thickening unlike the appearances of rheumatic valve damage, and valvular abnormalities have also been seen by other groups (54).

Non thrombotic endocarditis, resulting from thrombosis occurring on a mitral valve, clotting on a prosthetic valve and recurrent cerebral emboli have also been encountered in association with the 'lupus anticoagulant' (53) and a-CL antibodies and the possibility that the so-called 'Libman-Sacks' endocarditis in fact represents an heterogeneous group of patients, some of whom are predisposed to its development because of these antibodies must be considered.

Investigadores do Hospital de Nova York apresentaram, recentemente, um grande número de doentes com síndrome «antifosfolípidos» que pareciam ter implicações na válvula aórtica ou mitral, traduzida por insuficiência (53).

A histologia de uma das válvulas substituídas revelou a presença de um estreitamento endocárdico, ao contrário da aparência de danos da válvula reumática e anormalidades valvulares observadas por outros grupos (54).

Endocardites não-trombóticas, resultantes de trombozes que ocorreram numa válvula mitral, com formação de coágulos numa prótese valvular e embolias cerebrais recorrentes, têm sido associadas ao «anticoagulante lúpico» (53) e aos anticorpos a-CL. Considera-se a possibilidade de que as endocardites, designadas de «Libman-Sacks», apresentem de facto um grupo heterogéneo de doentes, alguns dos quais estão predispostos ao seu desenvolvimento devido à presença de tais anticorpos, que devem ser considerados.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Sendo considerada como uma característica da «Síndrome Anticardiolipina», a hipertensão «lábil» tem sido comentada em vários editoriais (56).

As trombozes arteriais glomerulares em doentes com anticoagulante lúpico e hipertensão foram pela primeira vez demonstradas por Kant (57), enquanto Bingley e Hoffbrand (58) também encontraram um doente com características semelhantes.

Recentemente, em França, foi referida hipertensão acelerada, anticoagulante lúpico e falso VDRL positivo numa doente do sexo feminino, jovem e com LES, com quadro histológico semelhante (59).

ARTERIAL HYPERTENSION

'Labile' hypertension as a feature of the 'Anticardiolipin Syndrome' has been commented on in an Editorial on the subject (56). Striking glomerular arterial thrombozes in patients with the lupus anticoagulant and hypertension was first demonstrated by Kant (57) while Bingley and Hoffbrand (58) also encountered a similar patient. Recently, accelerated hypertension, lupus anticoagulant and false positive VDRL in a young female with SLE was documented from France in whom the same histological picture was seen (59).

PULMONARY HYPERTENSION (PHT)

The high frequency of 'lupus anticoagulants' in patients with pulmonary hypertension (PHT) and SLE was first noted by Asherson et al in 1983 (60) and this association has also been seen in patients with Discoid Lupus Erythematosus (DLE) (61) and in MCTD (62). These antibodies have also occurred in patients with recurrent pulmonary emboli (36) and fatal thrombo-embolic PHT (35) even in the absence of SLE. The significance of anti-phospholipid antibodies and PHT in patients with SLE was recently reviewed by Asherson and Oakley (63) who concluded that this association probably applied mainly to those patients with the thrombo-embolic type of pulmonary hypertension. The occurrence, however, of anticardiolipin antibodies in another group of patients not demonstrating clinical or radiological evidence of pulmonary embolism may perhaps be explicable on the basis of endothelial cell damage with resultant impaired production of prostacyclin induced by these antibodies reacting against endothelial cell membrane phospholipid.

HIPERTENSÃO PULMONAR (HTP)

Em 1983, Asherson et al (60), verificaram a elevada frequência de «anti-coagulante lúpico» em doentes com hipertensão pulmonar (HTP) e LES. Esta associação também foi vista em doentes com Lúpus Eritematoso Discóide (LED) (61) e em Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC). Estes anticorpos também estavam presentes em doentes com embolias pulmonares recorrentes (36) e HTP tromboembólica fatal (35), mesmo na ausência de LES. O significado dos anticorpos anti-fosfolípidos e HTP, em doentes com LES, foi recentemente revisto por Asherson e Oakly (63), que concluíram que esta associação provavelmente se refere principalmente àqueles doentes com hipertensão pulmonar do tipo tromboembólico.

Contudo, a ocorrência dos anticorpos anticardiolipina noutro grupo de doentes que não demonstram evidência clínica ou radiológica de embolia pulmonar, pode talvez ser explicada com base na destruição das células endoteliais, resultando numa produção alterada de prostaciclina induzida por estes anticorpos reagindo contra a membrana fosfolípida da célula endotelial.

ASSOCIAÇÕES NO SNC

As associações de doença do SNC com «anti-coagulante lúpico» foram *a priori* evidentes com a introdução do teste do anticorpo anticardiolipina.

Os «ataques cerebrais» eram particularmente frequentes e muitas vezes precedidos ou acompanhados por acidentes isquémicos transitórios (AIT). A «amaurosis fugax» é, talvez, a manifestação clínica mais comum, mas pode ocorrer envolvimento de qualquer parte do sistema arterial, resultando em

CNS ASSOCIATIONS

Early associations of CNS Disease with the 'lupus anticoagulant' were evident prior to the introduction of the anticardiolipin antibody test. Strokes are particularly frequent and were often preceded or accompanied by Transient Ischaemic Attacks (TIA's). Amaurosis Fugax is perhaps the commonest clinical manifestation encountered, but involvement of any part of the arterial system may occur, resulting in hemipareses, hemianaesthesias and other syndromes (9,13).

In contrast to atherosclerotic thrombotic occlusions which are usually single events occurring in the middle aged or elderly, often accompanied by hypertension, the strokes occurring in association with anti-phospholipid antibodies occur in a younger age group, are often recurrent and multiple and are usually unassociated with hypertensive vascular disease. A residual effect of these multiple events is the emergence of a multifactorial dementia (64,65) with multiple cerebral infarcts evident on CT/NMR scanning. Since this condition may occur in the absence of any other manifestations of the 'anti-phospholipid' syndrome, it becomes important to test for these antibodies in all patients as it has a bearing on affective therapy.

Other CNS associations are less clearly linked although there appears to be increasing evidence for these in the medical literature recently. Chorea (including Chorea Gravidarum and Oral Contraceptive. Induced Chorea) is an uncommon manifestation of CNS lupus, occurring in < 2% of patients. Its prevalence in patients demonstrating these antibodies was noted by several groups (66,67,68,69) and this association appears to be well founded. Transverse Myelitis or the Guillain-Barre

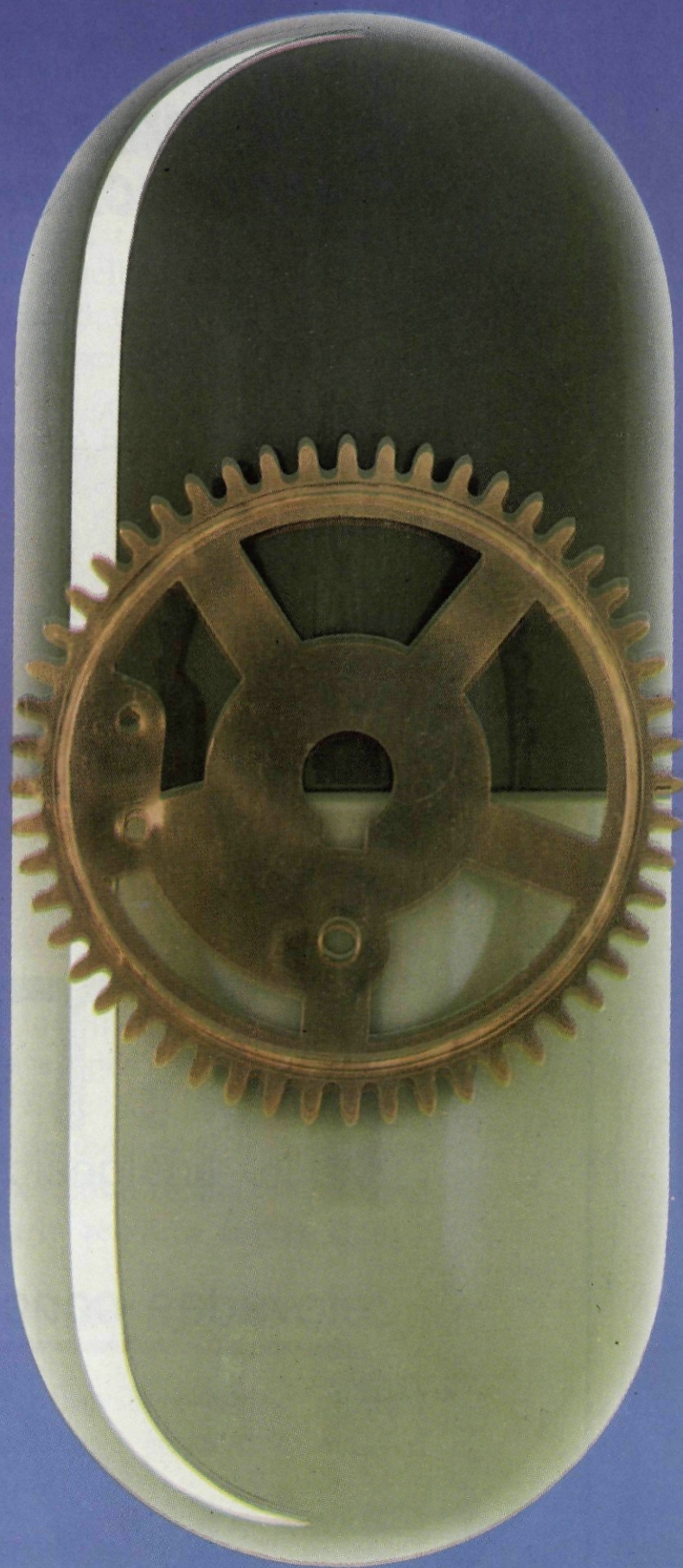
NAS AFECÇÕES REUMATISMAIS

Rantudil

ACEMETACINA

60

Alternativas
de
eleicas



APRESENTAÇÃO: CAIXA DE 50 CÁPSULAS
DOSEADAS A 50mg DE ACEMETACINA
PVP - 2.560\$00 · SNS - 512\$00



Bial

DOR **INFLAMAÇÃO**

**NOS SINDROMAS DOLOROSOS REUMATISMAIS...
NOS ACIDENTES TRAUMÁTICOS...**



ARTRIDOL®

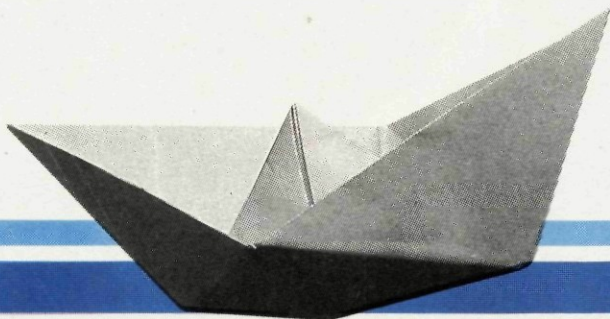
potente analgésico e anti-inflamatório local

elevadas concentrações tecidulares

a simplicidade de ser líquido

apresentação
frasco auto-aplicador
com 50 g de linimento
pvp: 1.266\$00 sms: 633\$00

LABORATORIOS
SIGMA



hemiparesias, hemianestésias e outras síndromas (9-13).

Ao contrário das oclusões trombóticas arterioescleróticas, que normalmente são acontecimentos únicos na meia idade ou velhice, muitas vezes acompanhados por hipertensão, os ataques que ocorrem em associação com os anticorpos antifosfolípidos surgem num grupo etário bastante baixo sendo muitas vezes recorrentes e múltiplos e não estão normalmente associados a doença vascular hipertensiva. Os efeitos residuais destes episódios repetidos, são o aparecimento de demência por enfartes múltiplos (64,65), com enfartes cerebrais múltiplos, evidentes na TAC ou RMN. Uma vez que esta situação pode ocorrer na ausência de qualquer uma das outras manifestações da síndrome antifosfolípido, torna-se importante testar estes anticorpos em todos os doentes, uma vez que são a base para uma possível terapêutica eficaz.

Outras situações ligadas ao SNC estão associadas com menos clareza, embora recentemente, pareça estar a aumentar a sua evidência na literatura médica. A Coreia (incluindo a Coreia das Grávidas e a Coreia Induzida por Contraceptivos Orais), é uma manifestação invulgar no Lúpus do SNC, ocorrendo em menos de 2% dos doentes.

A sua prevalência em doentes demonstrando possuir estes anticorpos foi referida por vários grupos (66,67,68,69), e esta associação parece estar bem alicerçada.

A Mielite Transversa (70,71) e a Síndrome de Guillain-Barré (72) também não são frequentemente referidos acompanhando o LES. Contudo, um exame patológico do tecido de um certo número de casos fatais, revelaram que a «mielite» parecia ter sido desencadeada por alterações vasculares nas artérias vicariantes do «cordão neurológico» e não havia evidências de infil-

Syndrome (72) is also infrequently seen with SLE. However, pathological examination of tissue from a number of fatal cases revealed that the 'myelitis' seemed to have been precipitated by vascular events in the supplying arteries to the cord and that there was no evidence of any inflammatory infiltrate in these vessels. The condition is therefore best thought of as a thrombogenic 'myelopathy'. Optic Neuritis has also been reported in combination with Transverse myelitis and the authors have speculated that a similar mechanism may be operating in these patients (70).

Hughes (56) has commented on the frequent complaints of migraine in these patients. The migraine is severe, often atypical and intractable and may precede development of cerebral infarction. It has been suggested that platelet abnormalities may be playing some role in the production of these vascular headaches and may be in some way related to the presence of these antibodies.

Lastly, the question of 'idiopathic' epilepsy has also recently been raised. Several patients who were thought to have this condition and who subsequently developed an 'autoimmune' disease or SLE have been shown to have these antibodies (73). This association, in addition to the others mentioned, clearly requires future study.

OTHER SYNDROMES

Several other interesting clinical associations have been documented which include:

1. *Post Partum Syndrome*

A unique post-partum syndrome was described by Ware Branch and colleagues from the University of Utah (74). This consists of spiking fevers, pleuritic chest pains, dyspnea and

tração inflamatória nestes vasos. Assim, deve pensar-se em «Mielopatia Trombogénica».

A Nevrite Óptica foi também descrita como estando relacionada com a Mielite Transversa, havendo autores que especularam que um mecanismo semelhante pode actuar nestes doentes (70).

Hughes (56) referiu as frequentes queixas de enxaqueca nestes doentes. É grave, muitas vezes típica, intratável e pode preceder o desenvolvimento de um enfarte cerebral. Foi sugerido que anomalias plaquetares podem desempenhar um papel importante na produção das dores de cabeça de causa vascular e podem, de certa forma, estar relacionadas com a presença destes anticorpos.

Por último, a questão da epilepsia «idiopática» também foi recentemente levantada. Vários doentes, que se pensava estarem nestas condições e que desenvolveram posteriormente doença autoimune ou LES, mostraram ser portadores destes anticorpos (73). Esta associação, juntamente com outras já mencionadas, requer, claramente, um estudo profundo no futuro.

OUTRAS SÍNDROMAS

Outras associações interessantes foram documentadas e nelas incluem-se:

1. *Síndrome Pós-Parto*

Uma única síndrome pós-parto foi descrita por Ware Branch e colaboradores, da Universidade de Utah (74). Esta consiste no aparecimento de febres, dores pleuríticas, dispneia e infiltrações dispersas na radiologia do tórax. nenhuma etiologia infecciosa foi demonstrada em qualquer destes doentes, enquanto trombozes venosas existiam em 2 deles; foram detectadas

patchy infiltrations on chest X-ray. No infectious aetiology was demonstrated in any of these patients and while Venous thrombozes were present in two, cardiac complications were seen in a further two — consisting of cardiomyopathy in one and multifocal ventricular ectopy in another.

Multiple pulmonary emboli might be responsible for some of these clinical manifestations.

2. «*Livedo Reticularis*»

This was first described in SLE in 1965 (75) and Hughes drew attention to the frequency of this cyanotic discoloration of the skin in many of his patients with elevated a-CL antibody levels. Hughes has speculated whether it in fact formed part of the 'Syndrome' or could be regarded as a 'marker' (56). No statistical evidence of this association is yet available but this phenomenon is currently being studied by several groups. Its association with stroke has been increasingly documented in the Dermatological literature (76) and is referred to as 'Sneddon's Syndrome' (77).

A recent case report from Germany of a patient with this association who demonstrated antibodies to phosphatidyl ethanolamine, a negatively charged phospholipid similar to cardiolipin (78) is of interest. However, the mechanism underlying the relationship of these two conditions is unknown at the present time.

3. *Peripheral Vascular Syndromes*

Recurrent deep venous thrombozes associated with painful superficial ulcers around the ankles in addition to a necrotising purpura has been documented (79) and thrombosis of dermal vessels with complete absence of

complicações cardíacas em 2 outros doentes que sofriam, respectivamente, de cardiomiopatia e ectopia ventricular multifocal.

A embolia pulmonar múltipla, poderá ser responsável por algumas destas manifestações clínicas.

2. «*Livedo Reticularis*»

Descrita em 1965, relacionada com LES (75); Hughes prestou especial atenção à frequência da descoloração cianótica da pele em muitos dos seus doentes que possuíam níveis de anticorpos a-CL bastante elevados. Hughes interrogou-se se isto fazia parte da «síndrome» ou poderia ser interpretado como um «indicador» (56). De momento ainda não há evidência estatística desta associação, mas este fenómeno está actualmente a ser estudado por vários grupos.

A sua associação com trombose cerebral tem sido muito documentada na literatura dermatológica (76) e é referida como a «Síndrome de Sneddon» (77). É de todo o interesse referir um caso recente, descrito na Alemanha, de uma doente com esta associação e que mostrou possuir anticorpos à etanolamina-fosfatidil um fosfolípido carregado negativamente e semelhante à cardiolipina (78). Contudo, o mecanismo que sublinha o relacionamento destas duas situações, no momento, é desconhecido.

3. *Síndromes Vasculares Periféricas*

Tromboses venosas profundas e recorrentes, foram apresentadas (79) como estando associadas com úlceras superficiais e dolorosas à volta dos tornozelos, juntamente com púrpura necrótica, tendo sido também demonstradas histologicamente nestes doentes, tromboses dos vasos dérmicos, com ausência total de células inflamatórias.

inflammatory cells was demonstrable histologically in these patients. It is possible that some patients at least with the condition described as 'livedo vasculitis' (vasculitis) by Bard and Winkelmann some twenty years earlier, belonged to the same group (80).

TREATMENT

Although insufficient numbers of patients have been studied in a controlled fashion at the present time in order to be dogmatic regarding the choices of therapy available at this time, several clear areas can be delineated. The choice of therapy lies between corticosteroids, immuno-suppressives and various combinations of anticoagulant and anti-platelet drugs in order to prevent recurrent thrombotic events in these patients. Not all patients, however, require treatment. The categories of patient in whom treatment is essential are:

1. *Patients with Recurrent Fetal Loss*

The use of corticosteroids combined with anti-platelet compounds such as aspirin, careful monitoring of antibody levels and titrating the steroid dosage according to these levels is advocated by all workers in this field.

This regimen has resulted in a greatly improved fetal salvage rate.

2. *Patients with Recurrent Thromboses and High Antibody Levels*

This group of patients clearly requires therapy. The use of anticoagulation and/or anti-platelet compounds without the addition of long term corticosteroids is indicated in these patients.

It is important *not* to stop anticoagulation in patients with persisting high

É possível que alguns doentes, com «Livedo Reticularis» (vasculites), descritos por Bard e Wilkelmann há 20 anos, pertencessem ao mesmo grupo (80).

TRATAMENTO

Embora, de momento, tenha sido estudado um número insuficiente de doentes dum modo controlado, para que fosse observada dogmaticamente a escolha da terapia disponível, podem ser delineadas várias áreas definidas.

A escolha da terapêutica situa-se entre os corticosteróides, os imunossuppressores e várias combinações de fármacos anticoagulantes e anti-agregantes plaquetares, de modo a evitar fenómenos trombóticos nestes doentes. Contudo, nem todos os doentes requerem tratamento. As categorias de doentes em que o tratamento é essencial, são:

1. Doentes com abortos de repetição

O uso de corticosteróides combinados com anti-agregantes plaquetares — como é o caso da aspirina — a monitorização cuidadosa dos níveis do anticorpo e titulação da dosagem esteroide de acordo com estes níveis, é defendida por um número de investigadores neste campo.

Este regime resultou numa enorme melhoria da taxa de sobrevivência fetal.

2. Doentes com trombozes de repetição e altos níveis de anticorpos

Este grupo requer claramente terapêutica. O uso de anticoagulação e/ou anti-agregantes sem a adição de corticosteróides de longa duração, é indicado para estes doentes.

É importante não parar a anticoagulação em doentes com altos níveis

a-CL antibody levels. There is a risk of recurrent thrombosis as has been pointed out by Asherson and his colleagues (61).

3. Pulmonary Hypertension

Anticoagulation and anti-platelet compounds are used almost routinely in these patients in order not only to prevent recurrent thrombo-embolic complications but also to prevent intra-pulmonary «in-situ» thromboemboses.

There is no justification in using long term immunosuppression, high dosage steroids or other heroic measures such as plasmapheresis, which have been disappointing, with antibody levels returning to their previous high levels within a week or two. Patients with single thrombotic events or with asymptomatic high anticardiolipin levels should be kept under observation. Clearly other factors are important in the pathogenesis of thrombotic events such as also occur in the other coagulopathies, e.g. associated with Protein C, Protein S or Antithrombin III deficiency. The identification of «risk» factors such as excessive smoking, the use of oral contraceptives and hyperlipidaemia may be of increasing importance and require further study.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulants. *Br. Med J.* 1983; **287**: 1021-1023
2. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983 **ii**: 1211-1214

persistentes de anticorpos a-CL. Existe o risco de trombozes recorrentes, como foi realçado por Asherson (81).

3. Hipertensão pulmonar

Anticoagulantes e anti-agregantes plaquetares são usados quase que rotineiramente nestes doentes, de modo a não só evitar complicações tromboembólicas recorrentes, mas também a prevenir trombozes «*in situ*» intra-pulmonares.

Não há nenhuma justificação para se usar a imunossupressão a longo prazo, dosagens altas de esteróides ou outras medidas heróicas, tal como a plasmáfereze, que não foram animadoras, com níveis de anticorpos que voltaram a ter os anteriores níveis altos num prazo de uma semana ou duas. Doentes com incidentes trombóticos ou com níveis de anticardiolipina altos e assintomáticos, devem ser mantidos sob observação. É certo que outros factores são importantes na patologia dos acidentes trombóticos, tal como ocorre também nas outras coagulopatias, e.g. associadas com a deficiência da proteína C, proteína S ou anti-trombina III.

A identificação dos «factores de risco», tal como o excesso de tabaco, o uso de contraceptivos orais e a dislipidémia, pode ser de grande importância e requer estudo posterior aprofundado.

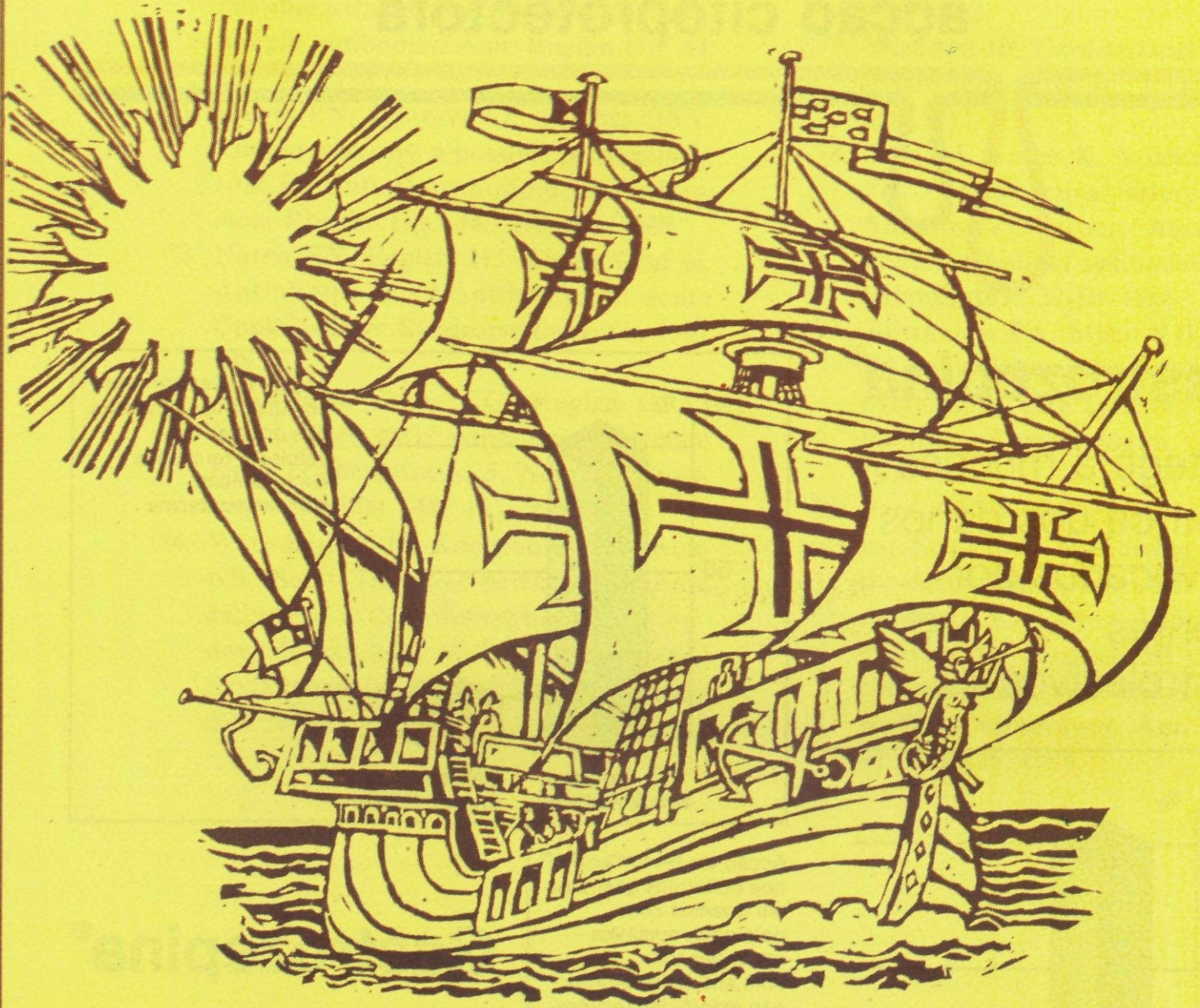
3. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anti-phospholipid antibodies, Clin. Rheum. Dis. **11**: 591-609, 1985
4. Asherson RA, Chan JKH, Harris EN et al. Clinical and laboratory features associated with anti-cardiolipin antibody in non-SLE patients, Arthritis Rheum. **28**: S 77, 1985 (suppl).
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria on the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. **25**: 1271-1277, 1982
6. Vermylen J, Blockmans D, Spitz B, Deckmyn H. Thrombosis and Immune Disorders, Clin. Haemat. **15** (2) 1-20 1986
7. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F. Immunologic and Coagulation Disorders in Chlorpromazine treated patients. Ann. Intern. Med. **91**: 194-199, 1979
8. Much JR, Herbst KD, Papaport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant, Ann Intern Med. **92**: 156-159 1980
9. Harris En, Gharavi AE, Asherson RA et al. Cerebral infarction in systemic lupus: Association with anticardiolipin antibodies, Clin Exp Rheum. **2**: 47-51 1984
10. Landi G, Caloni HV, Sabbadini MG et al. Recurrent ischaemic attack in two young adults with lupus anticoagulant. Stroke **14**: 377-389 1983
11. Kelley RE, Gilman PB, Kovacs AG. Cerebral ischaemia in the presence of the lupus anticoagulant, Arch Neurol. **41**: 521-523 1984
12. Derksen RHW, Bouma BN, Kater L. The association between the lupus anticoagulant and cerebral infarction in systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. **15**: 179-184 1986
13. Hart RG, Miller VT, Coull BM, Bird VE. Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants — preliminary report. Stroke **15**: 114-118 1984
14. Asher RA, MacKay IR, Harris EN. Myocardial infarction in a young male with systemic lupus erythematosus, deep vein thrombosis and antiphospholipid antibodies. Br. Heart J. **56**: 190-193 1986
15. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Myocardial infarction in systemic lupus and 'lupus-like' disease. Arthritis Rheum. 1986. **29**: 1292-1293
16. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. Lancet: 113-116 1986
17. Cowchok S, De Horatius RD, Wapner RJ, Jackson LG. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. Am J. Obstets Gynaecol. **150**: 357- 1985
18. Gardlund B. The lupus inhibitor in thromboembolic diseases and intrauterine death in the absence of systemic lupus erythematosus. Acta Med. Scand. **215** 293-198 1984

19. Exner T, Rickard KA, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br. J. Haematol.* **40**: 143- 1978
20. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis.* **46**: 1-6 1987
21. Harris EN, Louizou S, Englert H et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Lancet* ii 1099, 1984.
22. Derksen RHW, Biesma D, Bouma BN et al. Discordant effects of Prednisone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* **29**: 1295 1986
23. Fiumara NS. Biological false-positive reaction for syphilis, *New Eng J. Med.* **268**: 402- 1963
24. Harris EN, Gharavi AE, Wesley G, Hughes GRV. Anti-phospholipid antibodies in syphilis and autoimmune disorders: distinction by ELISA and inhibition studies 1987 (In press)
25. Harris EN, Chan JKH, Asherson RA et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med*: **146** 2153- 1986
26. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin (anti-Cl) isotypes: a study of their clinical relevance. *Clin. Rheumatol.* **5**: 154, 1986
27. Asherson RA, Lanham JG, Hull RG et al. Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus: Association with the 'lupus anticoagulant'. *Clin Exp Rheum.* 1984. **2**: 75-79
28. Pomeroy C, Knodell RG, Swain Wr et al, Budd Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology.* **86**: 158-161 1984.
29. Auerback M, Levo Y. Budd Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis.* **45**: 435-437 1986
30. Hughes GRV, Mackworth-Young CG, Harris EN, Gharavi AE, Veno-occlusive disease in systemic lupus erythematosus: Possible association with anticardiolipin antibodies. *Arth Rheum.* **17**: 1071 (letter)
31. Hall S, Buettner H, Luthra HS, Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1984**11**: 846-850
32. Peck B, Hoffman GS, Franck WA. Thrombophlebitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA.* **240**: 1728-1730 1978
33. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, chorea and oral contraceptives. *Arthritis Rheum.* **29**: 1535-1536 1986
34. Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and oral contraceptives — an added risk. (In press) 1987
35. Anderson NE, Ali MR, The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism and fatal pulmonary hypertension, *Ann Rheum Dis.* **43**: 760-763 1984
36. Jaffe WH, Wattie WJ, Rutland MD, Lubble WF. Extensive pulmonary embolism associated with the lupus anticoagulant. *New Z Med J.* **98**: 184-185 1985
37. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE et al. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibodies. *Br J Haematol.* **59**: 227-230 1985
38. Harris EN, Gharavi AE, Hegde U et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* **59**: 231-234 1985
39. Nilsson IM, Astedt B, Hedner V, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ('antithromboplastin'). *Acta Med Scand.* **197**: 153-159 1975
40. Firkin BG, Howard MA, Radford M. possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet.* **ii**: 366 1980
41. Soulier RP, Boffa MC. Auortements a repetition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. *Nouv Presse Med.* **9**: 839-864 1980
42. Derue GJ, Englert HJ, Harris EN, Hughes GRV. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynaecol.* **5**: 104-106 1985
43. Ware-Branch D, Scott JT, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *New Eng J Med.* **313**: 1322-1326 1985
44. De Wolff F, Carreras LO, Moerman P et al. Decidual vasculopathy and exten-

- sive placental infarction in a patient with thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am. J Obstets Gynaecol.* **142**: 829-834 1982
45. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med.* **313**: 152-156 1985
 46. Asherson RA, Derksen RHW, Harris EN. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and 'lupus-like' disease. A report of six cases. *J Rheumatol* **13**: 740-747 1986
 47. Bird G, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GRV. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies and ischaemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis.* **46**: 251-255 1987
 48. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN et al. Arterial occlusion causing large bowel infarction — a reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol.* **5**: 102-106 1986
 49. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Harris EN et al. Multiple venous and arterial thromboses associated with the lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. *Rheumatol Int.* **5**: 91-93 1985
 50. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE et al. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum.* **28**: 594 (S) 1985
 51. Drew PJT, Asherson RA, Goodwin FJ, Hughes GRV. Aortic «Coarctation» in a young female. Association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 1987 (In Press)
 52. Morton K, Gavaghan TP, Krilis SA, et al. Coronary Artery By-pass Graft Failure — An Autoimmune Phenomenon. *Lancet* **ii**: 1353-1356, 1986
 53. Chartash EK, Paget SA, Lockshin MD. Lupus anticoagulant associated with aortic and mitral valve disease. *Arthritis Rheum.* **28**: S 95 1986
 54. Asherson RA, Gibson DR, Evans DW et al. Systemic Lupus Erythematosus valve lesions and antiphospholipid antibodies — a possible association? *Br. Hearth J.* (1987) In press
 55. Lubbe WF. Personal communication 1987
 56. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin Syndrome. *J. Rheumatol* **13**: 486-489 1986
 57. Kant K, Pollack VE, Lueiss et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relevance and significance. *Medicine.* **60**: 71- 1981
 58. Bingley PJ, Hoffbrand BI. Antiphospholipid antibodies — a broad spectrum. *J Roy Soc Med.* (In press) 1987
 59. Joaquin J, Penneec Y, Mottier D et al. Accelerated hypertension associated with the lupus anticoagulant and false positive VDRL in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986; **29**: 147 (letter)
 60. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J.* 1024-1025 1983
 61. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN et al. Pulmonary hypertension and chronic cutaneous lupus erythematosus: Association with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* **28**: 118 1985
 62. Hainaut P, Lavenne E, Magy JM, Lebacqz EG. Circulating lupus-type anticoagulant and pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* **5**: 96-101 1986
 63. Asherson RA, Oakley CM. (Editorial), Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* **13**: 1-15 1986
 64. Asherson RA, Mercey D, Phillips G et al. Recurrent Stroke, Multi-infarct Dementia and Antiphospholipid Antibodies *Ann. Rheum. Dis.* 1987 (In press)
 65. Asherson RA, Beech P, Hughes GRV. Multi-infarct Dementia and Progressive Neurological Disease in association with Antiphospholipid Antibodies *Clin. Exp. Rheumatol.* 1987 (In press)
 66. Bouchez B, Arnott G, Hatron PV. Chorea et lupus erythemateux disseminé avec anticoagulant circulant. *Trois cas. Rev Neurol (PARIS)* **4**: 571-577 1985
 67. Asherson RA, Derksen RHW, Bouma BN. Chorea in systemic lupus and 'lupus-like' disease. Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 1986; **28**: 595
 68. Asherson RA, Derksen RHW, Harris EN. Choreia in systemic lupus and 'lupus-like' disease. Association with antiphospholipid antibodies. *Semin*

- Arthritis Rheum. 1987 (In press)
69. Hodges JR. Chorea and the lupus anticoagulant. *J Neurol Neurosurg and Psychiat.* (Letter) 368-369 1987
 70. Harris EN, Gharavi AE, Mackworth-Young CG, et al, Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum Dis.* **49**: 281-283, 1985
 71. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for anti-phospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* **44**: 218-283 1985
 72. Harris EN, Englert HJ, Derue G et al. Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barre Syndrome *Lancet* ii. 1361 1983
 73. Mackworth-Young CG, Hughes GRV, Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **48**: 185: 1985
 74. Ware-Branch D, Kochenour NK, Role NS, Scott JR. Post-partum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Proceedings of 2nd International Symposium on Anticardiolipin Antibodies.* 1986 (In press)
 75. Golden RL Livedo Reticularis in Systemic Lupus Erythematosus, *Arch. Derm.* 1983, **87**: 299-301
 76. Thomas DJ, Kirby JDT, Britton KE, Galton dj, Livedo reticularis and neurological lesions. *Br J Dermatol.* **106**: 711-712 1982
 77. Sneddon IB, Cardiovascular lesions and livedo reticularis, *Br. J Dermatol.* 1982; **106**: 711-712
 78. Jonas J, Kolbe K, Volcke HE, Kalden JR, Central retinal artery occlusion in Sneddon's Disease. Associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Ophthalmol.* **102**: 37-50 1986
 79. Johannson EA, Mieni KH, Mustakallio KK. A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus. *Dermatologica.* **155**: 257-267 1977
 80. Bard JW, Winkelmann, Livedo vasculitis, Sequential hyalinizing vasculitis of the dermis. *Arch derm.* **96**: 459-499 1967
 81. Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis.* **44**: 823-826 1985

OS DESCOBRIMENTOS PORTUGUESES



Um potencial a descobrir por si.

BRUFEN Ibuprofen 400

- 18 anos de experiência clínica
- acção analgésica comprovada
- posologia flexível
- excelente perfil de segurança, nos idosos



- bem tolerado em uso prolongado
- baixo risco de acumulação
- baixo risco de inter-acções medicamentosas

Informações sobre prescrição O Brufen (ibuprofen) é um fármaco anti-reumático não esteróide com actividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética necessária para dominar a dor e a inflamação presentes nas artrites e em outras afecções. Uma das características mais importantes do Brufen é a incidência excepcionalmente baixa de efeitos laterais em relação com o seu uso. As investigações laboratoriais realizadas durante os ensaios clínicos com o Brufen não mostram qualquer alteração significativa dos parâmetros hemáticos, urinários ou bioquímicos. Tem-se mesmo verificado uma boa tolerância para o Brufen em doentes que manifestavam fortes reacções gastrointestinais ao tratamento com outros anti-reumáticos. **Composição** Brufen 400: grageias a 400 mg de ibuprofen. **Indicações** Artrite reumatoide, osteoartrite e outras manifestações reumáticas, tais como espondilite anquilosante, doença de Still, reumatismo muscular, lombalgias, prolapse discal, lesões dos tecidos moles, lesões traumáticas e desportivas; dismenorria, dor pós-estrutiva, dor pós-operatória e outras situações dolorosas de intensidade moderada. **Efeitos laterais** A incidência de efeitos laterais é muito baixa; foram apenas referidos casos isolados de sintomas dispépticos, erupção cutânea e, no caso dos supositórios, irritação local passageira. **Posologia** A dose inicial recomendada é de 1200 a 2400 mg/dia, em 3 fracções, ou seja, 3 a 6 grageias de Brufen 400. A dose de manutenção a administrar depois de obtido o êxito desejado oscila entre 400 a 1200 mg/dia de Brufen 400. O tratamento combinado (via oral + rectal) está particularmente indicado quando as dores são de predomínio nocturno e/ou intensa rigidez matinal. Realiza-se em regra introduzindo um supositório ao deitar, complementarmente à medicação oral acima referida. **Apresentação:** Brufen 400. Emb. 20 grageias Esc. 488\$00 (98\$00*) Emb. 60 grageias Esc. 1.243\$00 (249\$00*). Brufen apresenta-se ainda em embalagens de 20 e 60 grageias doseadas a 200 mg Esc. 284\$00 (57\$00*) e 725\$00 (145\$00*) e em 12 supositórios a 500 mg Esc. 429\$00 (86\$00*) e em Brufen Creme 40 g Esc. 320\$00 (160\$00**). * Após comparticipação de 80% pelos S. N. S. e A. D. S. E. ** Após comparticipação de 50% pelos S. N. S. e A. D. S. E.

Algoritmos Clínicos do Diagnóstico das Alterações da Calcémia

A.C. ALVES DE MATOS*, J. CUNHA BRANCO*, J. CANAS DA SILVA**,
VIANA QUEIROZ***

Os Autores, após abordarem o objectivo do trabalho, referem as premissas fisiológicas que permitem actualmente uma abordagem racional das alterações do metabolismo fosfo-cálcico.

De seguida, perspectivam as etiologias da hipo e da hipercalcémia, focando alguns dos mecanismos mais íntimos.

Por fim, dedicam-se à construção e discussão de algoritmos de diagnóstico das situações patológicas que escolheram como tema, referindo a segurança das conclusões finais resultantes do seu percurso.

1. INTRODUÇÃO

A fisiologia e a bioquímica do metabolismo fosfo-cálcico é uma área do conhecimento que se desenvolveu muitíssimo nos últimos anos. Esse desenvolvimento trouxe como consequência um maior apuro às técnicas semiológicas laboratoriais e uma maior clareza aos contornos dos mecanismos reguladores desse metabolismo. Esse apuro e essa clareza fornecem-nos princípios fisiológicos que permitem, na clínica, uma abordagem cada vez mais racional das anomalias fosfo-cálcicas.

Este trabalho tem como intenção primordial fornecer ao clínico prático perspectivas de manejo das diversas técnicas semiológicas (bem como das relações que as ligam) destinadas ao diagnóstico etiológico de duas situações relativamente frequentes na clínica: as alterações da calcémia. Esta abordagem é baseada nesses princípios fisiológicos descobertos nos últimos anos, a nível renal, ósseo e hormonal. Tentámos também obter uma racionalização e optimização dos actuais recursos disponíveis.

2. METABOLISMO DO CÁLCIO (TABELA I)

O cálcio existe no soro sob três formas distintas: a fracção ionizada que é a única que é fisiologicamente activa e regulada pelos mecanismos homeostáticos; a fracção ligada às proteínas plasmáticas, que representa cerca de 40% do cálcio sérico total e uma fracção que está ligada, sob a forma de quelatos, aos bicarbonatos, fosfatos e citratos e que representa 5 a 15% do total.

Do parágrafo anterior, deduzimos que ao determinarmos a calcémia total temos que ter em conta que algumas das perturbações desse valor, podem reflectir défices apenas dum dos sectores de cálcio sérico, sem que isso necessariamente signifique que irá determinar verdadeiras alterações fisiológicas. Para ultrapassar

* *Internos do Internato Complementar do Núcleo de Reumatologia (Prof. Viana de Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Prof. Fernando de Pádua) do H.S. Maria.*

** *Interno com o grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia do Núcleo de Reumatologia (Prof. Viana de Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Prof. Fernando de Pádua) do H.S. Maria.*

*** *Assistente Hospitalar de Reumatologia do H.S. Maria. Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.*

esta situação de dúvida, valemo-nos da determinação do cálcio iónico sérico, o que é apenas viável em alguns laboratórios, pelo que nos socorremos da seguinte regra: diminuir 0,8 mg/dl à calcémia total sérica medida por cada grama de albumina por decilitro abaixo de 4 gr/dl.

O cálcio ionizado é essencial para a manutenção da excitabilidade neuromuscular normal e para outras funções celulares, para além de participar em diversas cadeias de acção (por ex., sistema do complemento e na coagulação).

A homeostasia sérica do cálcio depende de dois órgãos essenciais, o osso e o intestino, com o rim desempenhando um papel um pouco mais secundário. Estes órgãos respondem a estímulos desencadeados por diversas hormonas das quais três são as mais directamente intervenientes no metabolismo do cálcio: a parathormona (PHT), a calcitonina e os metabolitos da vitamina D₃.

O esqueleto é o depósito quase exclusivo de cálcio corporal. Contém 1 a 2 kg deste elemento, o que constitui 98% da sua totalidade.

A calcémia depende essencialmente do equilíbrio entre a absorção intestinal e as perdas que se efectuam ao nível do rim e do intestino; Os níveis do cálcio na alimentação variam consoante os hábitos dietéticos calculando-se que, em média, um individuo normal ingira cerca de 1 grama de cálcio elementar diariamente. A absorção de cálcio ao nível do intestino (delgado) está dependente do estado funcional do epitélio intestinal e dos níveis de vitamina D metabolicamente activa. Estes, por sua vez, dependem dos níveis de irradiação cutânea com raios ultra violetas, da função hepática, da massa de parenquima renal funcionante e da acção da PHT.

A excreção do cálcio é efectuada quer ao nível do aparelho gastro-intestinal, quer ao nível do rim. Dos 300 a 400 mg de cálcio absorvidos, cerca de metade é excretado pelo intestino de um modo que não é controlado e relativamente fixo. (1) A outra metade é excretada pelo rim por um processo que envolve todas as estruturas tubulares e que está influenciado pela PHT, pela alcalose e pela acidade metabólicas (em sentidos distintos), pela hipofosforémia e pelo volume plasmático.

O esqueleto como grande reservatório de cálcio do organismo serve de órgão alvo das acções das diversas hormonas que têm na sua dependência a homeostasia desse elemento. Em condições anormais, por ex., baixa de ingestão alimentar ou hipovitaminose D, o osso serve de ^{reservatório} fornecendo iões cálcio ao meio interno sacrificando a função estrutural que desempenha normalmente.

A PTH é uma hormona hipercalcemiante actuando sobre os osteoclastos estimulando-os, sobre o rim promovendo a reabsorção de cálcio nos tubos colectores, e acelerando a síntese de 1,25(OH)₂ vitamina D.

Muitas outras substâncias fisiológicas actuam sobre o metabolismo do cálcio, descrevendo-se prostaglandinas, linfocinas e PHT segregadas por certos tumores. Por outro lado, são conhecidas as acções de certas drogas que actuam, quer directamente sobre os órgãos efectores da regulação fosfo-cálcica, quer sobre o cálcio ionizado. São exemplos do primeiro grupo de substâncias as tiazidas e a vitamina A, e do segundo grupo os anticonvulsivantes, e do último o E.D.T.A..

3. ETIOLOGIA (Fig. 1)

A — Hipercalcémia

A hipercalcémia é uma anomalia frequente em doentes internados, sendo assintomática quando é ligeira (11 a 12 mg/dl ou < 3 mmol/l) podendo neste caso, cau-

sar apenas litíase renal. Quando atinge valores consideráveis ($> 12 \text{ mg/dl}$ ou $> 3 \text{ mmol/l}$) o síndrome hipercalemico é dominado por alterações da consciência e desidratação, podendo, eventualmente, comprometer a sobrevivência do indivíduo.

Apesar da hipercalemia constituir mais um sinal laboratorial de uma determinada patologia bem definida (neoplasia, sarcoidose, hiperparatiroidismo, etc), cada vez mais frequentemente, ela é detectada durante um exame efectuado por rotina ou integrado de uma outra afecção (paralisia facial). Deste modo, coloca-se frequentemente ao clínico, o problema da etiologia da hipercalemia oligossintomática com que é confrontado.

A etiologia da hipercalemia quase sempre está condicionada pelo excesso de absorção de cálcio pelo intestino e/ou pela reabsorção óssea. Estas anomalias conduzem num primeiro tempo a uma hipercalemiúria (superior a 200 mg/dia ou 4 mmol/dia) que vai aumentando até aos 600 mg/dia (15 mmol/dia), valor a partir do qual a calcemia inicia a sua ascensão. Quando esta atinge os 12 mg/dl , inicia-se um ciclo reverberante em que os vômitos e a poliúria provocam desidratação que, por sua vez, faz diminuir a função renal. Assim lesado o rim não consegue manter os níveis hipercalemiúricos anteriores, condicionando um acréscimo do cálcio sérico.

As causas mais comuns de hipercalemia são o hiperparatiroidismo primitivo e as neoplasias (Quadro I), contribuindo este conjunto para cerca de 85% dos casos hospitalares (3). As neoplasias causam hipercalemia provavelmente pela acção osteolítica das metástases, da imobilização, de alguns produtos segregados pelas células tumorais (Prostaglandinas, anómalas PTH, dehidroxivitamina D_3), sendo de encarar a hipótese de todos esses factores actuarem em conjunto. A hipercalemia que acompanha algumas doenças malignas é um sinal de mau prognóstico.

O hiperparatiroidismo primitivo (HPTP) é a causa mais frequente de hipercalemia, quando consideramos os doentes hospitalares e ambulatorios (3). A hipercalemia é desencadeada pela acção da PTH ao nível do osso, do rim e, por intermédio deste e da vitamina D, ao nível do intestino.

As doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, beriliose) causam uma excessiva sensibilidade dos órgãos alvo à vitamina D. Por outro lado demonstrouse que (5, 6), na sarcoidose existem níveis séricos elevados de vitamina D activa mesmo em doentes anéfricos (7). A hipercalemia acompanhante destas doenças é muito sensível à acção dos corticoides, pelo que é de admitir um mecanismo hipercalemiante comum a todas elas. Recentemente O'Leary e col. relataram os efeitos da cloroquina no metabolismo da vitamina D, nos doentes com sarcoidoses, onde provoca uma baixa da calcúria, dos níveis de hidroxivitamina D e da calcemia (8).

Das doenças endócrinas a que mais frequentemente provoca hipercalemia é o hipertiroidismo, nomeadamente em fase de tiroxicose por aumento do "turn-over" celular ósseo com vantagem para os osteoclastos.

A hipercalemia hipocalciúrica familiar é transmitida de modo autosómico recessivo caracterizando-se por, hipercalemia assintomática desde a infância, função renal normal e hipocalciúria (9). A causa parece ser um defeito global no transporte celular do cálcio (9). Esta entidade benigna deve ser sempre colocada na lista dos diagnósticos diferenciais das hipercalemias assintomáticas.

A imobilização causa hipercalemiúria antes de causar hipercalemia. Este excesso do cálcio viável deve-se a um aumento da reabsorção óssea devida à imobilização em indivíduos com níveis de metabolismo ósseo muito elevados, como durante os períodos de crescimento e na Doença de PAGET.

Quadro I. *Causas mais frequentes de hipercalcemia em doentes hospitalizados*

Doenças neoplásicas (50%).	
Pulmão, mama, mieloma, linfoma, Grawitz.	
Hiperparatiroidismo primitivo (35%).	
Adenoma	
Hiperplasia familiar ou dos síndromas neoplásicos multiendócrinos (MEN I e II).	
Doenças granulomatosas.	
Tuberculose	
Sarcoidose	
Beriliose	
Coccidioidomicose	
Histoplasmose	
S. hipereosinófilos	
Doenças endócrinas.	
Hipertiroidismo	
Feocromocitoma	
Acromegalia	RARAS
Doenças de Addison	
Hipotiroidismo	
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.	
Imobilização	
Ingestão de alcalis (Síndrome de Burnett, 1949)	
Hipervitaminoses D e A	
Hipercalcemia idiopática da infância	
Drogas	
Tiazidas	
Litio	
Hipercalcemia pós-transplante renal.	
Hipercalcemia da convalescença da necrose tubular aguda	
Hipercalcemia dos doentes hemodializados (3)	
Osteomalacia alumínica (raríssima)	
Hiperparatiroidismo terciário	
Líquido de diálise com cálcio excessivo	
Rabdomiolise	
Imobilização	
Hipervitaminose D	
Infecções	
Citomegalovírus VS HTLV/III — LAV (4)	

Algumas drogas são indutoras de hipercalcemia. Delas destacamos as tiazidas pela frequência com que são administradas para o tratamento da hipertensão arterial. Administradas a indivíduos normais, provocam uma elevação de 0,5 a 1 mg/dl na calcemia, devido a hemoconcentração e a um aumento da reabsorção de cálcio ao nível dos tubos renais. Ao cabo de 3 semanas este efeito desaparece por mecanismos de adaptação, permanecendo apenas nos doentes com doenças metabólicas ósseas que impliquem uma reabsorção óssea exagerada (por ex. hiperparatiroidismo).

B — Hipocalcemia

A ausência de vitamina D ou de PTH levam à hipocalcemia. Uma vez que a PTH é a principal responsável pela síntese de 1,25 dihidroxivitamina D₃, e que

Tabela I. Tabela representativa da regulação do metabolismo fosfocálcico mostrando as acções das hormonas reguladoras, os órgãos alvo os efeitos metabólicos e os factores de inibição e de estimulação das hormonas

Factores			Órgãos Alvo			Efeitos Metabólicos
Estimulantes	Inibidores	Hormonas	Osso	Rim	Intestino	
Ca ⁺⁺ ↑	Ca ⁺⁺ ↑ Hiper- vitami- nose D	parat- -hormona (PTH)	Estimula a reabsor- ção	↑ produção de vit D3 activa ↑ excreção de PO ₄ ↑ reabsorção de Ca ⁺⁺	↑ sensibili- dade à vit D3 activa	Hipofosfatémia Hipercalecémia
PTH↓ Ca ⁺⁺ ↑ PO ₄ ⁼ ↓	PTH↓ Ca ⁺⁺ ↑ PO ₄ ⁼ ↑	Vitamina D ₃ activa	Estimula a reabsorção	??	↑ absorção de PO ₄ ⁼ Ca ⁺⁺	Hipofosfatémia Hipercalecémia
↑ Ca ⁺⁺	↓ Ca ⁺⁺	Calcitonina	Inibe a reabsorção	Efeito variável	??	Hipocalcémia

esta é necessária para a actuação do primeiro nível do osso, a ausência de qualquer dos componentes deste sistema inter-dependente, provoca alteração que não podem ser compensados cabalmente pelo outro.

Deste modo, as principais causas de hipocalcémia são imputáveis às alterações quer da PTH quer da vitamina D (Quadro II).

Se excluirmos a hiperfosfatémia da insuficiência renal, a hipoalbuminémia é a causa mais frequente de baixa da concentração de cálcio total sérico e é assintomática. Podemos afirmar que é uma falsa hipocalcémia (ver parágrafo dedicado ao metabolismo do cálcio).

O hipoparatiroidismo é extremamente raro (10). O mais vulgarmente observado é o cirúrgico por ablação indevida de grande massa das paratiroides. Por vezes é idiopático podendo ser familiar ou ocasional e pode, também, acompanhar-se de manifestação de outras doenças como a insuficiência suprarrenal, a anemia perniciosa e, a moniliase e o hipotiroidismo. A acção da PTH é mediada, intracelularmente pelo AMP pelo que, efeitos a este nível podem induzir hipoparatiroidismo. É o caso de pseudo-hipoparatiroidismo (10).

As alterações da vitamina D são várias e de diversas causas como se pode avaliar da consulta do Quadro II. Alterações em qualquer das etapas do metabolismo desta hormona ou nos órgãos que a ela respondem, podem induzir estados hipocalcémicos. Doenças renais, gastro-intestinais e hepáticas, estados desnutricionais ou de reclusão, ingestão de drogas e resistências dos órgãos alvos, são exemplos das diversas situações que perturbam o metabolismo e/ou acção da vitamina D. A causa mais frequente é, nos nossos dias e na sociedade, a cirurgia gástrica (11).

A perspectiva do metabolismo do cálcio e das causas da sua perturbação ainda que a tivéssemos abordado de uma maneira muito resumida, chama-nos a atenção para a diversidade de factores que podem influenciar a função dos diversos intervenientes no dedicado mecanismo regulador da homeostasia do cálcio. Esta diversidade e multiplicidade dos factores de interacção que são, aliás, habituais nestes

 Quadro II. *Principais causas de hipocalcémia*

- Hipo-albuminémia (a mais comum).
 - Hipoparatiroidismo.
 - Cirúrgico
 - Infiltrativo
 - Idiopático
 - Pseudo hipoparatiroidismo (tipo I).
 - Pseudo pseudo hipoparatiroidismo (tipo II).
 - Hipo-magnesiémia.
 - Situações de hipovitaminose D.
 - Nutricionais (défícite de aporte).
 - Mal absorção (défícite de absorção).
 - Doenças hepáticas (défícite de produção).
 - Metabolismo aumentado.
 - Anti-convulsinantes (hidantoína, barbitúricos).
 - Alcool
 - Perdas.
 - Síndrome nefrótico
 - Alteração da circulação entero-hepática
 - Diminuição da produção.
 - Hereditária (raquitismo, vitamina D dependente).
 - Doença renal.
 - Diminuição da resposta orgânica.
 - Resistência de órgão alvo, hereditária.
 - Hiperfosfatémia.
 - Hipocalcémia neonatal.
 - Pancreatite aguda.
 - Status post paratiroidectomia.
 - Drogas (ver Quadro IV).
-

sistemas de regulação, colocam problemas de diagnóstico etiológico, quando uma situação anómala se apresenta na prática hospitalar ou ambulatória. É com a intenção de facilitar a marcha para a descoberta de etiologia da hiper ou da hipocalcémia que elaborámos protocolos de diagnóstico para estas duas situações.

4. SINAIS CLÍNICOS E ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO

A — *Hipercalcémia*

É sobejamente conhecido o quadro clínico (Quadro III) da hipercalcémia grave, constituído por instabilidade e distúrbios da personalidade, anorexia, vómitos, poliúria, desidratação e alterações da consciência. Todavia é raro que aquela anomalia se nos apresente deste modo. Com o advento das novas tecnologias de laboratório, dos novos hábitos de saúde e de investigação por rotina do estado de saúde geral de um indivíduo doente, a hipercalcémia surge, a grande maioria das vezes, através de uma anomalia laboratorial inserida num contexto que é inespecífico ou assintomático.

Quadro III. Sinais e sintomas da hipercalcemia

Litíase renal.
 Poliúria e polidipsia.
 Anorexia, vômitos, perda de peso.
 Desidratação.
 Obstipação.
 Letargia e sonolência
 Hipertensão.
 Alteração da personalidade (ansiedade ou depressão).
 Insuficiência renal (causas múltiplas).
 Calcificações metastáticas.
 Doença peptica.
 Pancreatite.
 Alterações electrocardiográficas (encurtamento do intervalo QT, depressão do complexo ST-T, Ondas T alargadas e taquiarritmias ventriculares).

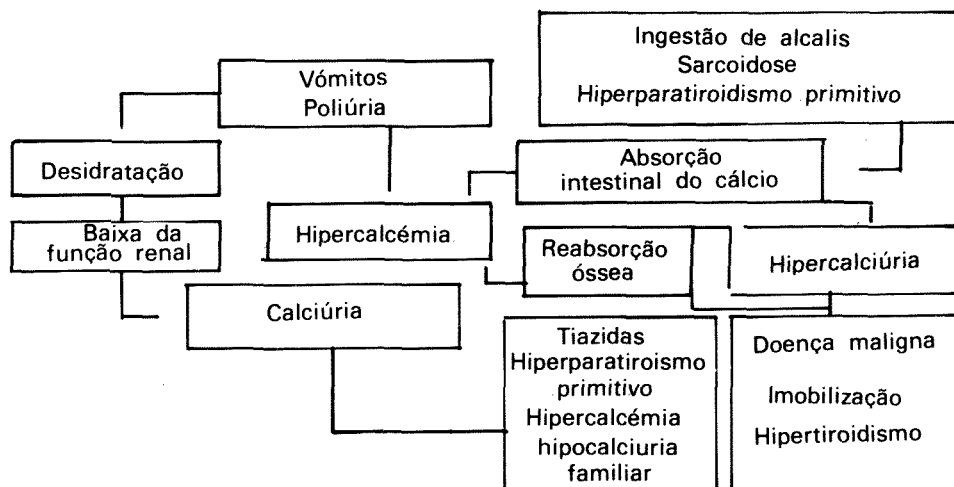


Fig. 1 — Diagrama representando os mecanismos de actuação de alguns factores etiológicos (caixas duplas). Mostram-se também as vias de descompensação e amplificação do processo.

Perante um doente com hipercalcemia, tal como nas outras situações, a investigação das suas causas, inicia-se pela revisão da história e do exame objectivo. Estes, se possível, deverão conter dados referentes à presença ou ausência de doenças neoplásica ou endocrinológica, nomeadamente tiroideia; conter informações gerais habituais na sarcoidose (febre, hepato-esplenomegalia, lesões cutâneas, oculares e pulmonares) e fazer especial referência à ingestão de drogas. Nos antecedentes hereditários buscar-se-ão familiares com o mesmo problema.

A progressão da marcha diagnóstica é por vezes atrasada pela urgência da situação (ver figura 2). Se o doente estiver com alterações graves da consciência, desidratado e com insuficiência renal, está ameaçado quanto à sua sobrevivência, pelo que o médico deverá antes de mais preocupar-se no sentido de o controlar adequadamente. Esse tratamento implica a hidratação do doente, a qual pode levar

de 2/2 horas (12), o que implica especiais cuidados na monitorização do tratamento destes doentes (doseamento frequentes dos electrolitos e apreciação objectiva do estado do aparelho cardio vascular). Se apesar de se ter procedido a uma rehidratação adequada, a hipercalcémia se mantiver, podemos encarar a hipótese de recorrer a drogas hipocalcémiantes (corticoides, calcitonina e mitramicina) ou mesmo à hemodiálise. Nestes casos extremos, a causa mais provável para o desequilíbrio do metabolismo do cálcio é a doença neoplásica e o seu prognóstico é muito fechado.

Uma vez que o hiperparatiroidismo primitivo e as neoplasias são as causas mais frequentes de hipercalcémia, iniciamos a investigação pelo doseamento da PTH (terminal) e por exames complementares que forneçam dados sobre os órgãos mais comumente afectados por neoplasias hipercalcemiantes. Nestes, incluímos o RX toráx, pesquisa de células, neoplasias na expectoração, a xeromamografia, cintigrafia tiroideia e óssea, ecotomografia hepática e renal, a electroforese das proteínas séricas, a pesquisa de proteínas de Bence-Jones (Passo 2 da Fig. 2), Rx ou endoscopia gastrointestinal, toque rectal.

Se esta investigação é positiva, o doseamento da PTH pode ser suprimível. Todavia, níveis elevados de PTH num doente com neoplasia, indicam, como provável sede da atipia, o rim e o pulmão, enquanto que a inexistência de PTH doseável indica apenas, a existência de metastases, ou de efeitos inflamatórios ou hormonais das neoplasias.

Se tanto os dados da história como os dos exames complementares permitem afastar a existência de neoplasias, o doseamento da PTH permite-nos discriminar alguns sub-grupos de situações, conforme os valores desse doseamento (Passos 4, 5, 6 da Fig. 2).

Se esses valores são elevados três situações se colocam e se diferenciam bem através da clínica: o hiperparatiroidismo terciário, a convalescência da necrose tubular aguda e o hipertiroidismo primitivo (HPP). Quanto ao HPP, o seu estudo inclui a ecotomografia e/ ou a tomografia axial computadorizada (TAC) da região cervical anterior, bem como uma consulta especializada cirúrgica.

O HPP pode-se apresentar com níveis de PTH nos limites superiores do normal (passo 6 da Fig. 2). Em tais casos o estudo deve continuar com o doseamento do AMP cíclico urinário (13) que está elevado nos casos de hiperparatiroidismo (passo não mencionado na Fig. 2).

Nos doentes em que o doseamento do PTH demonstrou que a paratiróide se encontra suprimida o que é uma reacção, na presença da hipercalcémia, PTH indoseável, (passo 5) dever-se-á ter atenção à história farmacológica. É conhecida a acção hipercalcemiante das tiazidas, das vitaminas D e A e dos alcalis. Se a história da ingestão de fármacos é negativa (passo 8) várias situações se colocam, nomeadamente algumas doenças endocrinológicas (Doença de Addison ou hipertiroidismo).

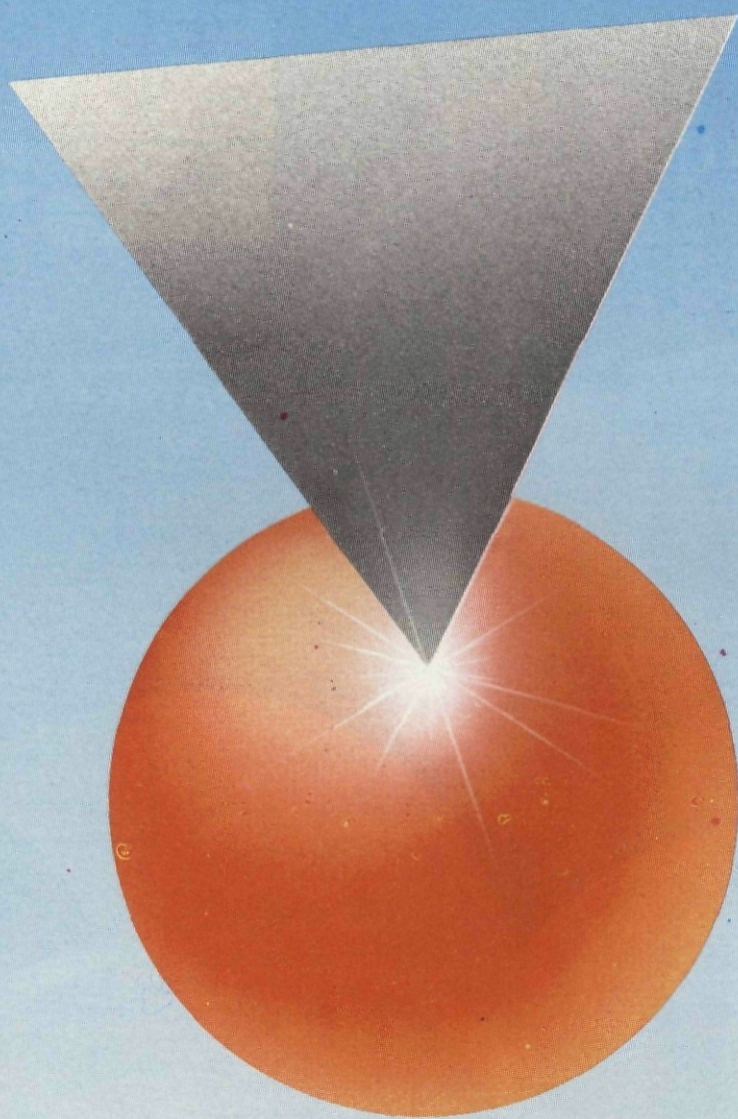
A imobilização, em especial num jovem ou num doente pagético (ambos com alta actividade metabólica óssea), pode complicar-se de hipercalcémia, sendo sempre acompanhada de hiper-calcúria.

A sarcoidose acompanha-se, em cerca de 10% dos casos, de hipercalcémia sendo a hiper-calcúria muito mais comum (14), pensando-se que esse facto se deva a excessos de vitamina D activa, como já se referiu atrás. Outras doenças granulomatosas se podem complicar de hipercalcémia: tuberculose, beriliose, histoplasmose.

REUMON-GEL REUMON-CREME

etofenamato

única substância tópica que atinge
concentrações eficazes no plasma, líquido
sinovial e membrana sinovial



excelente penetração
GARANTIA DE EFICÁCIA

Apresentação e Preços

Reumon-Gel: bisnaga de 40g - PVP - 300\$00 - SNS - 150\$00
bisnaga de 100g - PVP - 657\$00

Reumon-Creme: bisnaga de 40g - PVP - 580\$00 - SNS - 290\$00
bisnaga de 100g - PVP - 1270\$00

Laboratórios **Bial**

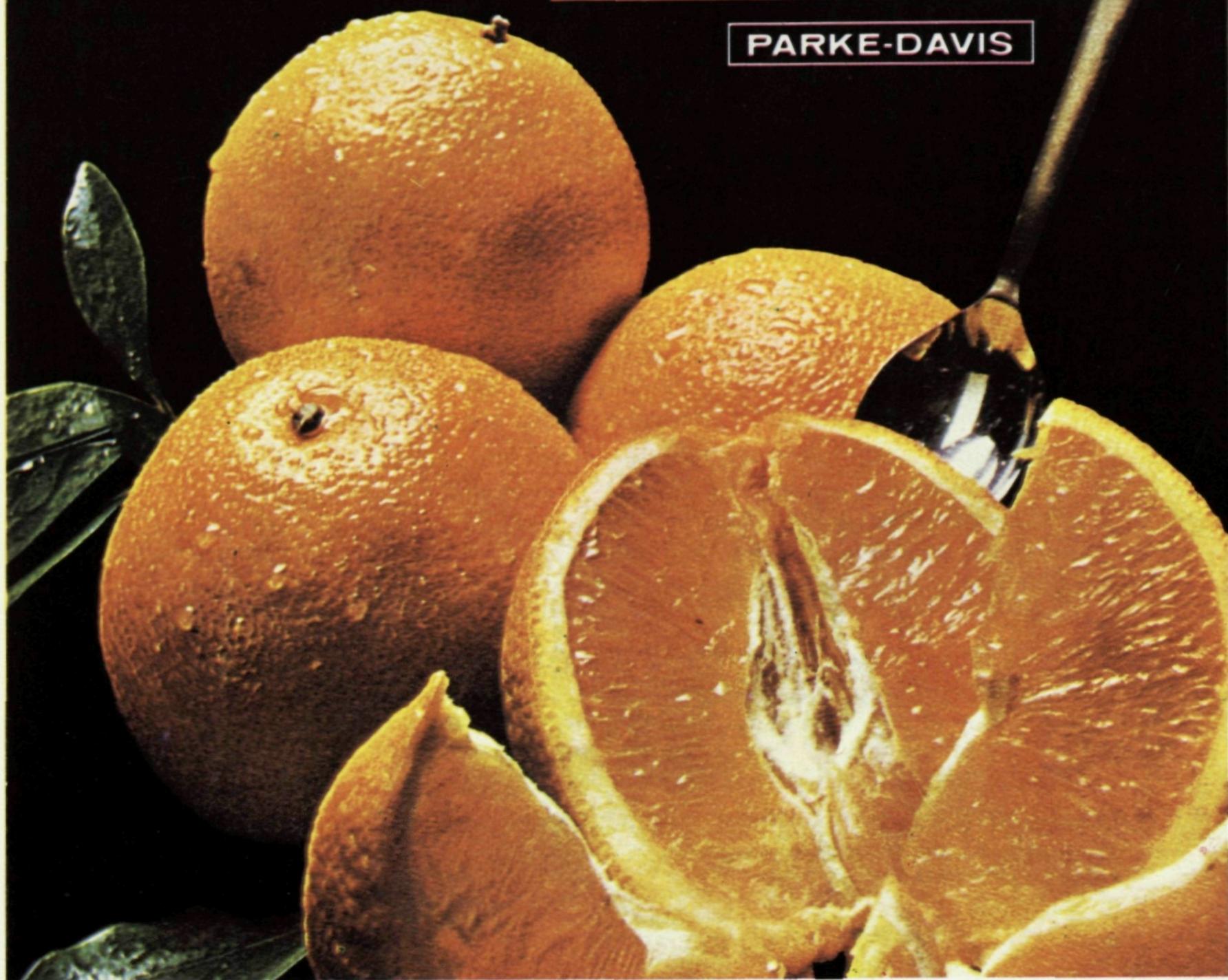
XVII

paladac*

Solução
vitamínica aquosa
de agradável
paladar a laranja



PARKE-DAVIS



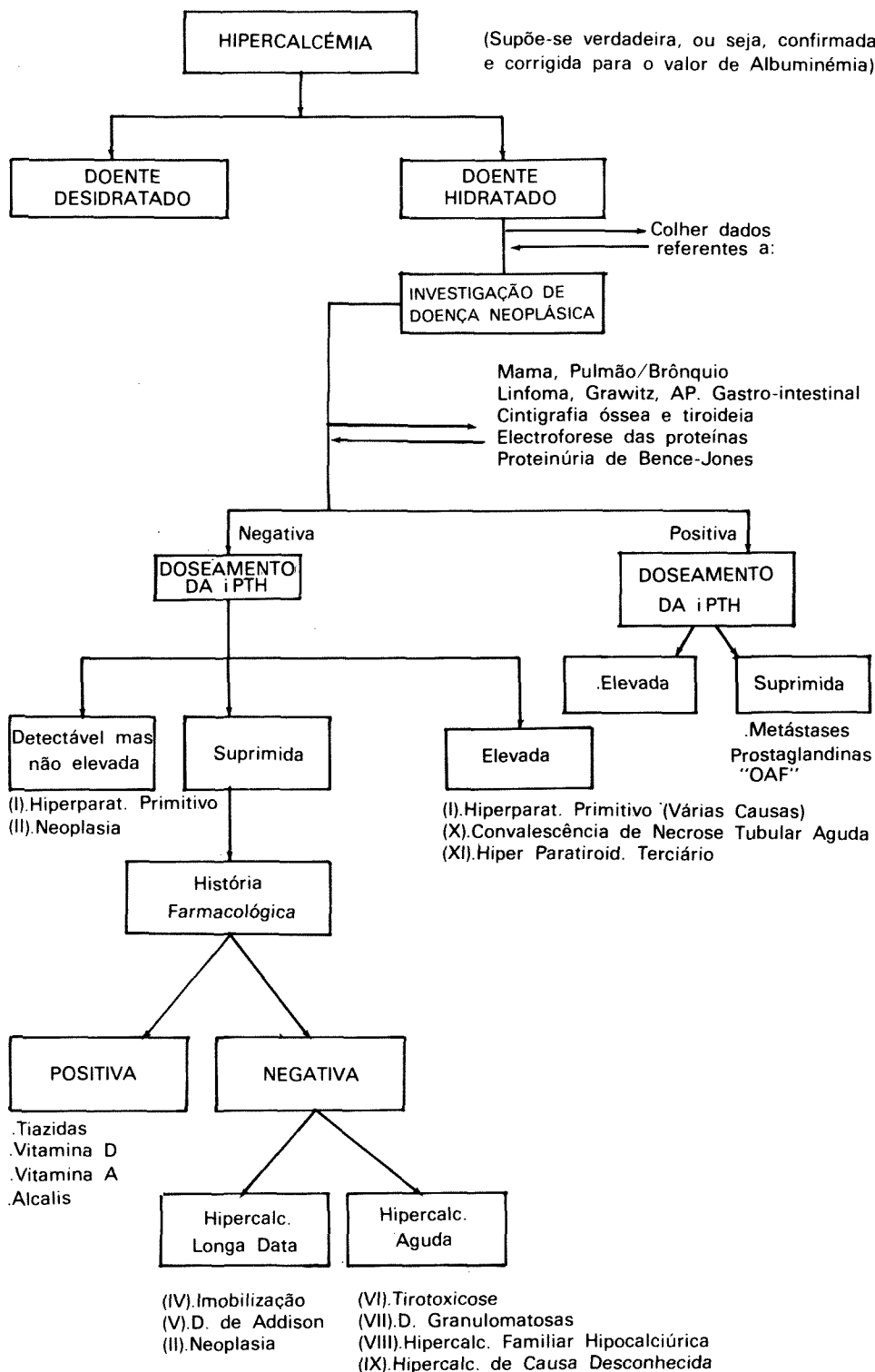


Figura 2— Algoritmo diagnóstico de uma hipercalcémia.

Alguns doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) podem apresentar hipercalcémia como complicação de um episódio infeccioso, nomeadamente por citomegalovírus (4).

No caso da PTH se encontrar suprimida devemos pensar sempre que podemos estar em presença de uma neoplasia oculta.

Finalmente, se nenhuma destas entidades nosológicas se encontra presente e se existe hipocalciúria relativa e história familiar sugestiva, podemos pensar que estamos em presença de uma hipercalcémia hipocalcúria familiar, situação benigna e sem necessidade de terapêutica (9).

O algoritmo por nós desenhado tem como intenção uma marcha diagnóstica apoiada em argumentos sólidos, em que as evidências positivas e negativas nos vão conduzindo sucessivamente a grupos de situações cada vez mais restritos. Com o nosso algoritmo, a maioria dos diagnósticos são bem fundamentados pelos diversos passos requisitados, apesar de, por vezes, diversas patologias se poderem associar no mesmo doente. Discordamos de alguns protocolos em que as situações são encaradas logo à primeira vista, como por exemplo, aceitar como causa de hipercalcémia o facto de um doente jovem estar acamado, sem negar por outro lado um HPP.

B — Hipocalcémia

As manifestações clínicas da hipocalcémia resultam das alterações por ela provocadas a nível neuro muscular. Estas alterações dependem fundamentalmente da concentração de cálcio ionizado a qual, por sua vez aumenta na presença de acedose do meio e diminui quando o doente se encontra alcalótico, como por exemplo, no síndrome de hiperventilação. Os efeitos neuro-musculares da hipocalcémia são ainda potenciados pela presença de hipomagnesiémia (uso de diuréticos potentes, síndromas de mal-absorção, alcoolismo crónico) e de hipercalemiémia (insuficiência renal, rabdomiolise, miopatia alcoólica, lesões de esmagamento).

Os sintomas mais precoces da hipocalcémia são as parestesias peri-bucais e das extremidades, as caimbras e a tetania, resultantes da hiperexcitabilidade neuro-musculares, existe (15) atraso mental, demência, lesões extra piramidais, calcificações dos ganglios da base, edema da papila, hiperpigmentação cutânea com dermatite, eczema, psoríase, cabelo e unhas quebradiças, estas com estrias transversais características, cataratas e hipoplasia dentária. A tetania latente pode ser demonstrada através dos sinais de Chvostek e de Trousseau.

O ECG pode mostrar um alongamento do intervalo QT. Nos casos agudos, para além da tetania, a hipocalcémia provoca hipotensão e diminuição da contratilidade miocárdica, o que condiciona, ocasionalmente, uma insuficiência cardíaca congestiva franca.

Perante uma hipocalcémia com manifestações agudas graves (tetania, espasmo carpo-podálico), a primeira medida, é o planeamento do tratamento da situação pois esta, a curto prazo, pode complicar-se de espasmo respiratório, hipotensão e arritmias ventriculares ameaçando a vida do doente. É, portanto, uma emergência médica. O tratamento desta situação é a administração de 200-300 mg (1) de cálcio, e.v., em cerca de 15 a 20 minutos (20 a 30 ml de gluconato de cálcio a 10%). O tratamento deve depois seguir-se com a infusão de uma solução de gluconato de cálcio, e.v. (600-800 mg de cálcio em 1000 cc de Dextrose a 5% em água). É neces-

sário monitorizar apertadamente os valores de cálcio bem como os de magnésio, que devem ser corrigidos em especial nos alcoólicos e nos doentes com mal-absorção.

No caso de uma hipocalcémia crónica ou com sintomas menores a abordagem diagnóstica da situação deve iniciar-se pela história que deve conter dados quanto a diversos aparelhos e sintomas (ver Fig. 3). Alguns exames básicos devem ser solicitados: doseamento de albumina sérica, avaliação das funções renais e hepáticas, doseamento do fósforo e do magnésio séricos bem como da PTH.

Uma vez excluída a presença de hipoalbuminémia, da causa mais frequente de hipocalcémia *total*, a sequência diagnóstica deve continuar pela apreciação dos níveis séricos de fósforo e magnésio. Se o primeiro se encontra diminuído podemos estar em presença de uma osteomalácea (hipovitaminose D) que é complicada, como é do conhecimento geral, de um *hiper* paratiroidismo reaccional à hipocalcémia.

No caso contrário, isto é fósforo elevado, põem-se diversas hipóteses nomeadamente a insuficiência renal, o uso indiscriminado de laxantes, a rabdomiolise e a medicação com drogas citotóxicas em especial nas doenças mielo e linfoproliferativas. A hiperfosforémia vai, por seu lado, desencadear um hiperparatiroidismo secundário, tão conhecido na insuficiência renal.

A hipomagnesiémia acompanha a hipocalcémia nos síndromas de mal absorção e na miopatia alcoólica.

Por outro lado, a deficiência de magnésio, é causa de hipocalcémia, quer por interferir na secreção de PTH (hipoparatiroidismo), quer por diminuir a resposta renal e óssea à acção da PTH (pseudo hipoparatiroidismo, tipo II) (1).

Para uma maior segurança diagnóstica, dever-se-á solicitar o doseamento da PTH. No caso desta hormona ter valores baixos, (passo 6, Fig. 4), duas situações se colocam: a hipomagnesiémia (ver atrás) e o hipoparatiroidismo que pode, por sua vez, ter diversas causas (ver Quadro II).

Se pelo contrário, os níveis de PTH estão adequadamente elevados em relação à hipocalcémia, devemos excluir situações facilmente reconhecíveis: a pancreatite, a osteomalácea, as causas de hiperfosforémia, (ver atrás) e o uso de drogas, das quais damos alguns exemplos no Quadro IV.

Quadro IV. *Lista das drogas e tóxicos que provocam hipocalcémia. (16)*

-
- Gentamicina
 - Cis-platinum
 - Etilenogicol
 - Colchicina
 - EDTA
 - Protamina
 - Mitramicina
 - Calcitonina
 - Hidantina
 - Fenobarbital por hipovitaminose D
 - Citratos (transfusões sanguíneas)
 - Diuréticos de ansa
-

BIBLIOGRAFIA

1. Agus, ZS e col.: Disorders of calcium and magnesium hemostasis. *Am J Med*, 72: 473, 1982.
2. Sutton RAL e Dirks JH: Renal handling of calcium, phosphate and magnesium. in: *The Kidney*, 2.^a ed., WB Saunders, Filadelfia, 1981.
3. Evans RA: Hypercalcemia. What does it signify? *Drugs*, 31: 64, 1986.
4. Zaloga GP e col.: Hypercalcemia and disseminated cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*, 102: 331, 1985.
5. Bell NH e col.: Evidence that increased circulating $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest*, 64: 210, 1979.
6. Bell NH e col.: On the abnormal calcium absorption in sarcoidosis: evidence for increased sensitivity to vitamin D. *Am J Med*, 36: 500, 1964.
7. Barbour GL e col.: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of $1,25$ -dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med*, 305: 440, 1981.
8. O'Leary TJ e col.: The effects of chloroquine on serum $1,25$ -dihydroxyvitamin D and calcium metabolism on sarcoidosis. *N Engl J Med*, 315: 727, 1986.
9. Law WM e col.: Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). *Ann Intern Med*, 102: 511, 1985.
10. Nusinowitz ML e col.: The spectrum of the hypoparathyroid states. *Medicine*, 55: 105, 1976.
11. Sitrin M e col.: Vitamin D deficiency and bone disease in gastrointestinal disorders. *Arch Intern Med*, 138: 886, 1978.
12. Suki NW: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med*, 283: 836, 1970.
13. Broadus AE e col.: Nephrogenous cyclic adenosine mono phosphate as a parathyroid function test. *J Clin Invest*, 60: 771, 1977.
14. Singer FR e col.: Abnormal calcium homostasis in sarcoidosis. Editorial, *N Engl J Med*, 315: 755, 1986.
15. Agus ZS e col.: Disorders of calcium and phosphate balance. In *The Kidney*, 2.^a ed., WB Saunders, Filadelfia, 1981.
16. Narins RG e col.: Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med*, 72: 496, 1982.

ÍNDICES / INDEXES

VOLUME XII

N.º 1

EDITORIAL

- Cancro e reumatismo
M. Viana Queiroz 1

ARTIGOS ORIGINAIS

- Ensaio randomizado duplamente cego e cruzado do diltiazem versus placebo no tratamento do fenómeno de Raynaud
J.C. Teixeira da Costa, J.A. Melo Gomes, J. Espírito Santo e M. Viana Queiroz .. 5
- Artrografia do ombro na artrite reumatóide
J.M. Bravo Pimentão, J.C. Teixeira da Costa, Guilherme Figueiredo e M. Viana Queiroz 11

ARTIGOS DE REVISÃO

- Citocinas
A.C. Alves de Matos, Jaime C. Branco 17
- Aspectos psicológicos da artrite reumatóide (Breve revisão)
J.A. Carvalho Teixeira, J.A. Canas da Silva, Isabel P. Resende, Nélia R. Silva, Jaime C. Branco e M. Viana Queiroz 25
- Toracalgias anteriores
A.C. Alves de Matos 35
- Síndrome de Felty
Guilherme Figueiredo, J.A. Melo Gomes, J. Espírito Santo, Jaime C. Branco, J.A. Pereira da Silva e M. Viana Queiroz 49

VOLUME XII

N.º 2

EDITORIAL

- Reumatologia pediátrica
M. Viana de Queiroz 65

VOLUME XII

N.º 1

FOREWORDS

- Cancer and rheumatism
M. Viana Queiroz 1

ORIGINAL PAPERS

- Diltiazem versus placebo in the treatment of Raynaud's phenomenon
J.C. Teixeira da Costa, J.A. Melo Gomes, J. Espírito Santo and M. Viana Queiroz 5
- Shoulder arthrography in rheumatoid arthritis
J.M. Bravo Pimentão, J.C. Teixeira da Costa, Guilherme Figueiredo and M. Viana Queiroz 11

REVISION PAPERS

- Citokines
A.C. Alves de Matos, Jaime C. Branco 17
- Psychological aspects of rheumatoid arthritis
J.A. Carvalho Teixeira, J.A. Canas da Silva, Isabel P. Resende, Nélia R. Silva, Jaime C. Branco and M. Viana Queiroz 25
- Pain on the anterior part of the chest
A.C. Alves de Matos 35
- Felty's syndrome
Guilherme Figueiredo, J.A. Melo Gomes, J. Espírito Santo, Jaime C. Branco, J.A. Pereira da Silva and M. Viana Queiroz 49

VOLUME XII

N.º 2

FOREWORDS

- Pediatric rheumatology
Viana de Queiroz 65

- Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation
Anne-Marie Prieur e Claude Griscelli 67
- Perspectiva actual das artrites infantis e juvenis
Maria de Lourdes Levy 73
- Imunodeficiência e doenças reumáticas
Evaristo Ferreira 81
- Febre reumática
J. Pereira da Silva 85
- Manifestations initiales des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant associés a la présence de l'antigène HLA B27
Anne-Marie Prieur 91
- Les connectives chez l'enfant
Anne-Marie Prieur 93
- Conceito e classificação de artrite crónica juvenil
M. Viana de Queiroz 101
- Artrite crónica juvenil
J. A. Melo Gomes 105
- Tratamento medicamentoso da artrite crónica juvenil
M. Viana de Queiroz 117
- Surgical management of juvenile chronic arthritis
Malcolm Swann 121
- Rehabilitation in juvenile chronic arthritis
Barbara M. Ansell 127
- Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation
Anne-Marie Prieur e Claude Griscelli 67
- Actual points on infant and juvenile arthrites
Levy, M.L. 73
- Immunodeficiency and rheumatic diseases
Ferreira, E 81
- Rheumatic fever
Pereira da Silva, J.A. 85
- Clinical manifestations at onset of chronic inflammatory joint disease of childhood associated with HLA B27
Prieur, A.M. 91
- Connective tissue diseases in childhood
Prieur, A.M. 93
- Classification of juvenile chronic arthritis
Viana de Queiroz, M. 101
- Juvenile chronic arthritis
Melo Gomes, J.A. 105
- Medical treatment of juvenile chronic arthritis
Viana de Queiroz, M. 117
- Surgical management of juvenile chronic arthritis
Swann, M. 121
- Rehabilitation in juvenile chronic arthritis
Ansell, B.M. 127

VOLUME XII

N.º 3

EDITORIAL

- Reumatologia Portuguesa e Comunidade Económica Europeia
M. Viana Queiroz 133

ARTIGOS ORIGINAIS

- Doença óssea de Paget
Revisão clínica de 30 casos

VOLUME XII

N.º 3

FOREWORD

- Portuguese rheumatology and EEC
M. Viana Queiroz 133

ORIGINAL PAPERS

- Bone Paget disease
A clinical review of 30 patients

- Jaime C. Branco, A. C. Alves de Matos, J. A. Canas da Silva, M. Viana de Queiroz* 135
- Tratamento da coxartrose com calcitonina de salmão
Ribeiro da Silva, J. Ramalho Ramos, Moreira Neto A. ... 167

ARTIGOS DE REVISÃO

- Artrites infecciosas (algumas lembranças)
Manuel Assunção Teixeira, António Santos Castro, Adriano Moreira Neto, Ana Assunção Teixeira 173
- Efeitos adversos dos fármacos mais usados em reumatologia I — Analgésicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios não esteróides
Armando Malcata 187

VOLUME XII

N.º 4

EDITORIAL

- Programa EULAR 1985/1987
A Luta Contra as Doenças Reumáticas
Vicenzo Pipitone 199

ARTIGOS ORIGINAIS

- Manifestações Reumáticas em Doentes com Insuficiência Renal Crónica em Hemodiálise Iteractiva
A. Alves de Matos, Jaime C. Branco, F. Coelho das Neves, F. Teixeira de Sousa, J. Pinto dos Santos, J. Canas da Silva, Clara Mil-Homens, José V. Barbas, M. Viana Queiroz .. 203
- Os Anticorpos Anticardiolipina nas Doenças Auto-imunes
Asherson Ronald A. MB, CHB, FACP, FCP (SA), Moura J.J. 227

- Jaime C. Branco, A. C. Alves de Matos, J. A. Canas da Silva, M. Viana de Queiroz* 135
- Salmon calcitonin in the treatment of coxarthrosis
Ribeiro da Silva, J. Ramalho Ramos, Moreira Neto A. ... 167

REVISION PAPERS

- Infectious arthritis (some reminders)
Manuel Assunção Teixeira, António Santos Castro, Adriano Moreira Neto, Ana Assunção Teixeira 173
- Adverse effects of the most common drug in rheumatology I — Analgesics, myorelaxants and NSAIDs
Armando Malcata 187

VOLUME XII

N.º 4

FOREWORDS

- EULAR Programme 1985/1987
The fight against Rheumatic Diseases
Vicenzo Pipitone 199

ORIGINAL PAPERS

- Rheumatic Manifestations in Chronic Renal Patients on Hemodialysis
A. Alves de Matos, Jaime C. Branco, F. Coelho das Neves, F. Teixeira de Sousa, J. Pinto dos Santos, J. Canas da Silva, Clara Mil-Homens, José V. Barbas, M. Viana Queiroz .. 203
- Anticardiolipin Antibodies in Auto-immune Disease
Asherson Ronald A. MB, CHB, FACP, FCP (SA), Moura J.J. 227

— Algoritmos Clínicos do Diagnóstico das Alterações da Calcemia
A. C. Alves de Matos, J. Cunha Branco, J. Canas da Silva, Viana Queiroz 245

ÍNDICES 259

— Clinical Algorithms for Diagnosis of Blood Calcium Changes
A. C. Alves de Matos, J. Cunha Branco, J. Canas da Silva, Viana Queiroz 245

INDEXES 259

ÍNDICE DOS AUTORES / AUTHOR INDEX

A

Abramson, S. — 31
 Alves de Matos, A. — 17, 35, 135, 203, 245
 Amorim, J. — 53
 Anne-Marie Prieur — 67, 91, 93
 Ansell, B. — 127
 Armando Malcata — 187
 Asherson Ronald — 227
 Assunção Teixeira, A. — 173
 Assunção Teixeira, M. — 173

B

Brandt, K. — 39
 Bravo Pimentão, J.M. — 11

C

Canas da Silva, J.A. — 25, 135, 203, 245
 Carvalho Teixeira, J.A. — 25
 Clara Mil-Homens — 203
 Claude Griscelli — 67
 Coelho das Neves, F. — 203
 Conceição Reis — 59

E

Espírito Santo, J. — 5, 49
 Evaristo Ferreira — 81

F

Frederico Teixeira — 15

G

Galvão Figueiredo — 49, 73
 Guilherme Figueiredo — 11, 49
 Guy Heynen — 43

I

Isabel Resende — 25

J

Jaime Branco — 17, 25, 49, 135, 203, 245
 João Ramos — 167
 José Barbas — 203

L

Lourdes Levy, M. — 73

M

Malcolm Swann — 121
 Melo Gomes, J.A. — 5, 49, 105
 Mouro, J.J. — 227

N

Nélia Silva — 25
 Neto, A. — 167, 173

P

Pereira da Silva, J. — 49, 85
 Pinto dos Santos, J. — 203

R

Ribeiro da Silva—167

S

Santos Castro, A.—173

T

Teixeira da Costa—5, 11, 55

Toscano Rico—3

V

Viana Queiroz—1, 5, 11, 25, 49, 65,
101, 117, 133, 135, 203, 245

Índice por Assuntos / Subject Index

Analgésicos

efeitos adversos, 187

Anticorpos anticardiolipina, 227

Anti-inflamatórios não esteróides

cartilagem articular e, 39

efeitos adversos dos, 187

modo de acção dos, 15

neutrófilos e, 31

Artrites Infecciosas, 173

Artrite Reumatóide

artrografia do ombro na, 11

aspectos psicológicos da, 25

Calcitonina

tratamento da coxartrose com, 167

Citocinas, 17

Doença óssea de Paget, 135

Doenças reumáticas

cancro e, 1

imunodeficiência e, 81

Fenómeno de Raynaud

diltiazem no tratamento do, 5

Febre Reumática, 85

Inflamação

mediadores químicos da, 3

Insuficiência renal crónica

manifestações reumáticas na, 203

Piroxicam

tolerância do, 43

tratamento das artroses do joelho e da anca com, 53

vs Diclofenac, nas artroses da anca e do joelho, 73

vs Naproxeno, no tratamento das artroses do joelho e da anca, 59

vs Oxaprosin, no tratamento das osteoartroses, 55

- Relaxantes musculares
 - efeitos adversos, 187
- Reumatismo infantil
 - artrite crónica juvenil, 105
 - artropatia do, 67
 - atraso mental no, 67
 - classificação do, 101
 - conectivites, 93
 - HLA B27 e manifestações iniciais do, 91
 - lesões oculares do, 67
 - meningite crónica no, 67
 - perspectivas actuais do, 73
 - rash cutâneo do, 67
 - reabilitação do, 127
 - tratamento médico do, 117
- Síndrome de Felty, 49
- Toracalgias anteriores, 35

RÈGLES DE PUBLICATION

1. La Rédaction reçoit des travaux cliniques ou de recherche de cette spécialité ou d'autres qui en soient liés. Elle se réserve le droit d'accepter seulement des articles encore inédits.
2. Les articles publiés et les textes des communications présentées aux séances scientifiques de la Société, ou organisées sous son patronage, demeure propriété de l'«Acta». La Rédaction se réserve le droit d'autoriser son insertion, total ou partielle, dans d'autres publications.
3. Les opinions émises dans les articles signés n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.
4. Les articles peuvent être rédigés en portugais, français, anglais ou espagnol, en trois exemplaires, dactylographiés double interligne, sur une seule face du papier, avec des marges larges.
5. Les titres seront présentés en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand); le(s) nom(s) de l'auteur (ou des auteurs) et leur(s) titre(s) académique(s) et professionnel(s); l'organisme d'où le travail est issu ou celui auquel l'auteur appartient et le nom de son directeur; localité et pays.
6. Le texte doit être précédé d'un résumé, bref mais précis en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand).
7. Chaque article donne droit à cinq figures au maximum; au delà ce nombre la Rédaction se réserve le droit de les faire payer par son prix. Les photographies doivent être si nettes pour permettre la reproduction; les graphiques et les dessins, exécutés avec de l'encre noire sur du papier blanc, sur des feuilles séparées, notés à l'envers, la légende dactylographiée et l'ordre numérique.
8. Les références bibliographiques, selon l'index medicus: surnom (en majuscules), nom et prénom de l'auteur (ou des auteurs); titre; nom de la publication ou de l'auteur; localité; volume; numéro; page; année. On doit respecter l'ordre alphabétique du dernier nom de l'auteur (ou du premier auteur).
9. Chaque auteur a le droit de 25 tirés à part gratuits. Au delà ce nombre, elles seront débitées par son prix, si en sont demandées en avance.
10. La Rédaction se charge de la correction des épreuves.
11. Pour la citation bibliographique: *Acta Reuma. Port.*, volume, tome, page et année.
12. On demande l'échange. Exchange solicited. Se solicite el cambio. Man bittet um Austausch.

NORMS OF PUBLICATION

1. The Editing Committee accepts scientific articles on clinical aspects or on research of this speciality or allied ones. It reserves the right to accept only inedit works.
2. Published articles and texts of the papers presented during the scientific sessions of the Society or in those it organizes, are a property of the «Acta». The Editing Committee reserves the right of authorising their insertion, either partial ou total in other publications.
3. The doctrine explained in published articles os of the exclusive responsibility of their authors.
4. The articles can be written in Portuguese, French, English or Spanish, Typewriter in three copies with double spacing, on one sid of the paper and with wide margins.
5. They should be refered with the title in Portuguese, French and English (or Spanish, or German); the author(s) name(s) and his (their) academic and professional titles; the institution where the work had been done or where the author works and of the director's name; place and country.
6. Each article confers a right to five pictures, maximum; the further pictures will be paid by the author. Photographs must be neat enough to permit reproduction. Graphs and drawings should be neade with black ink, on white paper; sach picture on a separate sheet, marked on the black its clear typewriter legend and numbered.
8. Bibliographic reference, according the index medicus: name capital letters, author's(s) noun and pronoun; title; name of publication or editor; place; volume; number; page; year. Alphabetic order of author's list name (or that of the first author) should be observed.
9. 25 copies will be provided free to the author of each paper. Additional copies will be charged at cost price, if required soon enough.
10. The Editing Committee is responsible for correcting proofs.
11. For a bibliographic reference: *Acta Reuma. Port.*, volume, number, page and year.
12. Exchange solicited. On demande l'échange. Se solicite el cambio. Man bittet um Austausch.

Exmo.(s) Colega(s) / Senhor(es)

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia tem o prazer de vos enviar as suas publicações: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revista de documentação médica reumatológica) e «BOLETIM INFORMATIVO» (noticiário de informação reumatológica, do País e do Estrangeiro).

São ambas publicadas trimestralmente (Março, Junho, Setembro e Dezembro) e distribuídas aos Membros da Sociedade e, tanto quanto possível, a Instituições médicas e científicas, nacionais e estrangeiras (Ligas e Centros de Reumatologia e afins; Faculdades de Medicina; Universidades e Centros de Investigação; Sociedades Médicas e Científicas; Hospitais e Serviços Clínicos; Revistas e Jornais Médicos), com permuta de publicações e de planos de investigação e de actividade científica, clínica e social.

A Sociedade agradece os nomes e endereços de Instituições deste tipo existentes no País. Cõnsia de que os problemas criados pelas doenças reumatismais transcendem o âmbito médico e devem interessar toda a comunidade, a Sociedade distribui o seu «Boletim Informativo» também a Entidades oficiais e particulares, a Meios de Informação (Imprensa, TV e Rádio) e a Laboratórios de produtos químicos-farmacêuticos, em Portugal.

Gratos pela vossa cooperação, subscrevemo-nos com as mais cordiais saudações.

*

Cher(s). Collègue(s) / Monsieur (Messieurs).

La Société Portugaise Rhumatologie est très heureuse de vous remettre ses publications: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revue de documentation médicale rhumatologique) et le «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin d'information rhumatologique du Pays et de l'Étranger).

Ces deux publications trimestrielles (mars, juin, septembre et décembre) sont distribuées aux Membres de la Société et, tant que possible, à quelques Institutions médicales et scientifiques, du Pays et l'Étranger (Ligues et Centres de Rhumatologie ou alliés; Écoles de Médecine; Universités et Centres de Recherche Scientifique; Sociétés Médicales et Scientifiques; Hôpitaux et Services Cliniques; Revues et Journaux Médicaux), avec l'échange de publications et de plans de recherche et d'activité scientifique, médicale et sociale.

Nous serions très reconnaissants de nous faire parvenir les noms et les adresses de ces Institutions chez vous.

En vous remerciant d'avance votre coopération, nous vous prions d'agréer l'assurance de nos sentiments les plus distingués.

*

Dear Colleague(s) / Sir(s)

The Portuguese Society of Rheumatology is very good to send you the publications: The «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (review of medical documentation) and the «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin on rheumatological information).

Both publications, appearing every three months (March, June, September and December) are distributed to the Members of the Society and, as much as possible, to the medical and scientific institutions from our own country or foreign ones — Leagues and Centres of Rheumatology or allied ones; Medical Schools; Universities and Centres of Scientific Research; Medical and Scientific Societies; Hospitals and Clinical Units; Medical Reviews and Newspapers.

We intend to exchange publications and information about the plans of research and of scientific, medical and social activity or connected subjects. We will thank very much to your giving us the names and addresses of those institutions in your Country.

Thanking you for your cooperation, with kind regards.

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

D

Arteparon[®]

MPS LUITPOLD

um novo conceito
na terapêutica da osteoartrose



® CIBACALCINA

CALCITONINA
HUMANA DE SÍNTESE
PARA
O TRATAMENTO
DA OSTEOPOROSE



Apresentação

5 ampolas a 0,25 mg (50 UMRC)
5 ampolas a 0,50 mg (100 UMRC)

P.V.P.

2.662\$00
4.814\$00

P. Comp.

532\$00
963\$00

Comparticipação 80%

Informação adicional
disponível em CIBA-GEIGY

DIVISÃO FARMA: Av. 5 de Outubro, 35-2.º
1000 LISBOA

CIBA-GEIGY