

Trimestral — Junho 1988



ACTA

REUMATOLÓGICA

PORTUGUESA

Vol. XIII

2

ORGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

a hora da toma pode ser importante



MSD
MERCK
SHARP &
DOHME


Indocid[®]-R
(Indometacina de acção prolongada, MSD)



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XIII — Tomo 2

1988 — Junho

N.º 47

Sumário

EDITORIAL

- A Importância da Estrogenoterapia na Profilaxia da Osteoporose
M. Viana Queiroz 65

ARTIGOS ORIGINAIS

- Importância da Reninemia na lesão renal da Esclerose Sistémica
João Francisco Marques Neto, Adil Muhib Samára, Lilian T. Lavras Costallat, Sandra Regina M. Fernandes, Maria Domitília M. Napoli 67
- Haverá um Horário Ótimo para Administrar os Medicamentos?
Frederico Teixeira 83

ARTIGOS DE REVISÃO

- Sistema HLA e Doenças Reumáticas
Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz .. 91

CASOS CLÍNICOS

- Monoartrite Crónica do Joelho
Ana Assunção Teixeira, Adriano Neto, Georgette Banet 101

- Reunião de Inverno de 1988 da Sociedade Portuguesa de Reumatologia 105

- CRÍTICA DE LIVROS 121

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 - 4 07 64

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

Sommaire	
EDITORIAL	
— L'importance de l'estrogenotherapie dans la prevention de l'osteoporose <i>M. Viana Queiroz</i>	65
MÉMOIRES ORIGINAUX	
— L'importance de la réninémie dans la lésion rénale de la sclérose systémique <i>João Francisco Marques Neto, Adil Muhib Samára, Lilian T. Lavras Costallat, Sandra Regina M. Fernandes, Maria Domitilia M. Napoli</i>	67
— Existeract-il un horaire optime pour administrer les médicaments? <i>Frederico Teixeira</i>	83
RÉVISIONS	
— Détermination de l'HLA et maladies rhumatismales <i>Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz</i>	91
CAS CLINIQUES	
— Monoarthritis chronique du genou <i>Ana Assunção Teixeira, Adriano Neto, Georgette Banet</i>	101
Réunion d'hiver de la Societé Portugaise de Rhumatologie de 1988 à Lisbonne le 6 Février	105
CRITIQUE DES LIVRES	121

Contents	
FOREWORD	
— The role of the Estrogens in the prevention of the osteoporosis <i>M. Viana Queiroz</i>	65
ORIGINAL PAPERS	
— The role of renin in Progressive Systemic Sclerosis Kidney lesion <i>João Francisco Marques Neto, Adil Muhib Samára, Lilian T. Lavras Costallat, Sandra Regina M. Fernandes, Maria Domitilia M. Napoli</i>	67
— Which is the best hour to take a drug? <i>Frederico Teixeira</i>	83
REVISION PAPERS	
— The HLA System and Rheumatic Diseases <i>Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz</i>	91
BRIEF REPORT	
— Chronic Monoarthritis of the Knee <i>Ana Assunção Teixeira, Adriano Neto, Georgette Banet</i>	101
Portuguese Society of Rheumatology Winter Meeting 1988, February the 6th, Lisbon	105
BOOK REVIEW	121

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 (Marco 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:

- A Redacção aceita trabalhos clínicos ou de investigação da especialidade ou a ela ligados. Reserva-se o direito de só aceitar artigos ainda inéditos.
- 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.
- A doutrina dos artigos publicados é da exclusiva responsabilidade dos autores.
- 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.
- 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.
- O texto deve ser precedido de um resumo sucinto, curto mas suficientemente esclarecedor, em português, francês e inglês (facultativamente, em espanhol e/ou alemão).
- 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.
- As referências bibliográficas, conforme o *index medicus*: apelido (maiúsculas), nome e pronome 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).
- Cada autor tem direito a 25 separatas. Para além deste número, serão debitadas pelo preço de custo, se forem requisitadas com a devida antecedência.
- É da competência e responsabilidade da Redacção, a revisão das provas.

EDITORIAL**A IMPORTÂNCIA DA ESTROGENOTERAPIA NA PROFILAXIA DA OSTEOPOROSE**

Parece pouco sensato iniciar na pós-menopausa uma estratégia de prevenção medicamentosa da osteoporose, sem previamente medir a massa óssea na peri-menopausa.

A absorciometria monofotónica, uma tecnologia fácil, barata, e reproduzível permite distinguir as mulheres que são "fast bone losers" (perda óssea anual > 3%) das "slow bone losers", identificando no início da menopausa, as mulheres que devem fazer terapêutica hormonal substitutiva.

É, todavia, importante referir que é completamente inútil medir a massa óssea nas mulheres jovens não obstante a absorciometria ter dado origem a verdadeiras fortunas nos E.U.A.

O aumento da massa óssea induzida pelo cálcio nos adultos é controverso. Todavia, vários estudos epidemiológicos sugerem que uma alta ingestão de cálcio no período de crescimento e nos adultos jovens, sobretudo nos do sexo feminino, previne as fracturas em idades tardias da vida.

Apesar de controverso, e até que o assunto se clarifique, é prudente a ingestão de 1 g de cálcio diário.

Tal como o cálcio, o interesse do exercício no aumento da massa óssea nos adultos é controverso.

O exercício aumenta, todavia, a massa óssea nos jovens.

O exercício exagerado nas mulheres é prejudicial visto levar à amenorreia.

Apesar de controverso, e até que o assunto se clarifique, é também prudente aconselhar um programa de exercício moderado nos adultos.

A estrogeneroterapia constitui a profilaxia mais eficaz da osteoporose, reduzindo seguramente o risco de fracturas vertebrais e do colo do fémur.

A dose mínima eficaz é de 0,625 mg de estrogénios equino conjugados ou seus equivalentes.

A via de administração dos estrogénios parece ser irrevelante, embora não haja, ainda, dados conclusivos sobre a estrogeneroterapia transdérmica, e sobre a sua dosagem ideal.

A estrogeneroterapia deve ser iniciada tão precocemente quanto possível, parecendo razoável um período de 10 anos de tratamento. Após a paragem dos estrogénios há uma aceleração da perda da massa óssea idêntica à verificada após a ooforectomia.

É desaconselhável a estrogeneroterapia tardia.

O mecanismo de acção dos estrogénios é desconhecido. Estudos recentes sugerem que as células da linhagem osteoblástica têm receptores para estes fármacos, os quais podem responder a doses baixas de estradiol.

A estrogeneroterapia parece ser mais eficaz quando a ingestão de cálcio e o exercício são adequados.

A estrogeneroterapia não é inócua. Quer por via oral, quer por via transdérmica, ainda que em menor escala, os estrogénios estimulam a síntese hepática de factores de coagulação e do substracto da renina.

Desconhece-se estes factos se acompanham de aumento da morbidade.

Está provado que a hiperplasia do endométrio e o risco de cancro aumentam durante e após o tratamento com os estrogénios, correlacionando-se estas lesões uterinas com a dose e a duração da estrogeneroterapia.

A maioria dos estudos epidemiológicos não sugere um aumento da frequência do adenocarcinoma da mama em mulheres tratadas com estrogénios.

É, todavia, indispensável antes de iniciar a estrogenerapia a realização de uma mamografia.

Para além de aumentarem a massa óssea, os estrogénios reduzem ou eliminam os sintomas e sinais do climatério, como os flushes, os suores, a secura vaginal e a irritação uretral.

Os estrogénios modificam o metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas favorecendo a prevenção do ateroma e o risco de doença coronária.

Serão os estrogénios um passaporte de Saúde para a Segunda Metade da Vida das Mulheres?

A administração cíclica ou contínua dos progestagénios controla a hemorragia vaginal, elimina a hiperplasia do endométrio e reduz o risco de carcinoma do útero.

Os progestagénios devem ser administrados na dose mais baixa possível, visto poderem originar alterações psicológicas e ter efeitos adversos sobre os lípidos e as lipoproteínas séricas, diminuindo o efeito cardiovascular protector dos estrogénios.

É indispensável um esforço investigacional no sentido de estudar os efeitos dos diferentes progestagénios sobre as lipoproteínas.

O clínico tem de avaliar cuidadosamente a relação risco~benefício da terapêutica substitutiva hormonal na profilaxia da osteoporose (redução do n.º de mortes por fracturas e acidentes coronários versus aumento da mortalidade por adenocarcinoma do endométrio).

Há, actualmente, suficientes evidências para se afirmar que a mulher pós-menopáusia em risco de desenvolver osteoporose, deve ser tratada com estrogénios, associados a um progestagénio desde que não haja contra-indicações e o seu "follow-up" seja cuidadoso.

Viana de Queiroz

Calcitonina-Sandoz®

(calcitonina sintética de salmão)

100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



- grande actividade biológica
- 100% sintética: pureza absoluta
- flexibilidade de administração



PVP 4 738\$00 (SMS 948\$00)



viartiril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

**CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM**

Apresentação:

20 cáps. — 626\$00 (125\$00)
60 cáps. — 1.596\$00 (319\$00)
Injectável 5 x 2 ml — 919\$00 (184\$00)
Duo — (20 + 5) — 1.545\$00 (309\$00)

 **DELTA**
LABORATORIOS MASSAMÁ - QUELUZ

ROTTA RESEARCH

ARTIGOS ORIGINAIS

Importância da Reninemia na Lesão Renal da Esclerose Sistêmica

JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO*, ADIL MUHIB SAMÁRA**,
LILIAN T. LAVRAS COSTALLAT***, SANDRA REGINA M. FERNANDES****,
MARIA DOMITILIA M. NAPOLI****

RESUMO

Os autores estudam a lesão renal na ESP em relação a três aspectos principais: frequência, intensidade e precocidade de instalação, importância do sistema renina-angiotensina e envolvimento de vias urinárias como elemento agravante da nefropatia.

Quarenta pacientes acometidos por esclerose sistêmica, sem quaisquer evidências clínicas ou laboratoriais (urina I e "clearance" de creatinina) foram submetidos à nefrograma isotópico com ^{131}I .

A fotocintilografia renal revelou alterações morfológicas, sugerindo captação reduzida em 16 pacientes. O nefrograma isotópico, método mais sensível, demonstrou alterações funcionais em 24 pacientes.

Foi realizada biópsia renal em 8 desses 24 pacientes, que revelou alterações típicas de endarterite proliferativa, lesão clássica de nefropatia esclerodérmica.

Caracteriza-se assim a ocorrência de uma lesão renal de instalação precoce, embora a manifestação clínica e laboratorial mais tardia.

Nos mesmos pacientes e em mais outros dois, procedeu-se à determinação dos níveis plasmáticos periféricos de renina, mediante radioimunoensaio. Níveis acima dos padrões de normalidade foram encontrados em 26 pacientes. Destes, 18 se classificaram como acometidos pela forma inflamatória da doença, apresentando alterações vasculares mais agressivas.

Comparando-se esses resultados com os da avaliação isotópica da função renal, verifica-se uma correlação directa entre frequência de alterações hipocaptantes e elevação nos níveis de renina.

Parece, portanto, que a lesão, conquanto assintomática, se relaciona de algum modo com o sistema renina-angiotensina.

Dezoito pacientes que apresentavam alterações na função renal, evidenciadas à avaliação isotópica, foram estudados quanto ao acometimento de bexiga e ureteres.

Mediante avaliação urodinâmica foram investidos os seguintes elementos: fluxo urinário, pressão vesical, pressão de micção e capacidade vesical. Procedeu-se também à urografia excretora, uretrocistografia, miccional e electroneuromiografia do esfíncter vesical externo.

Não se observou em nenhum paciente a ocorrência de refluxo vesico-ureteral, a capacidade vesical não se mostrou significativamente alterada e os outros elementos se revelaram normais.

Apenas o fluxo ureteral apresentou-se em níveis abaixo dos normais. Entretanto, nos pacientes estudados essa condição não se demonstrou associada à frequência e intensidade da lesão renal.

Esses resultados sugerem ser o acometimento de bexiga e ureteres de pouca importância como agente deflagrador ou agravante da nefropatia esclerodérmica.

* Livre Docente em Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

** Professor Titular de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas.

*** Chefe da Disciplina de Reumatologia, F.C.M., UNICAMP.

**** Professoras Assistentes da Disciplina de Reumatologia, FCM, UNICAMP.

Trabalho desenvolvido na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Campinas S.P. Brasil.

—SUMMARY—

The authors studied the renal involvement of the progressive systemic sclerosis (PSS) in the three following aspects: 1. frequency, grade and early involvement, 2. propedeutic value of the renin-angiotension system and, 3. the involvement of the renal pelvis and its possible relation to renal impairment.

Forty patients with PSS without any clinical and laboratorial (urinary and creatinin clearance) evidence of renal involvement were submitted 131 I renal isotopic scan and Tc(99m) scintilographic study.

All but 16 patients showed a reduced isotopic Tc 99m escan suggesting morphologic renal impairment. On the other hand the renal function was altered in 24 patients by means of isotopic nephrograme with 131 I.

Renal biopsy was performed in 8 of these 24 patients and revealed a typical renal proliferative endarteritis, commonly seen in PSS.

The peripheral renin plasma levels by means of radio-immuno-assay were elevated only in 26 of the same 40 patients and also in two others, of those, 18 were in the inflammatory form of PSS with dominant vascular symptoms.

These results when compared to isotopic evaluation of the renal function impairment show that they are close related. It seems, by the way that the renal lesion, nonetheless asymptomatic is close related to the renin-angiotensin system.

Ureteral and bladder study were performed in 18 patients who presented renal function impairment in the isotopic evaluation.

The urinary flux bladder and mictionary pressure, as well as, bladder capacity were studied in these 18 patients. Renal urography, mictional uretrocistography were also studied.

No patient presented vesico-ureteral reflux, and the bladder capacity as well as the other procedures mentioned also show no significant abnormalities.

Only the ureteral flux showed low values. However, these patients didn't show association with the frequency and the grade of the renal lesion.

These results suggest that the bladder and the ureteral flux in any way didn't participate significantly in the pathogenesis of PSS.

INTRODUÇÃO

A primeira lesão renal na esclerose sistêmica progressiva (ESP) se instala progressivamente nas porções proximais das artérias interlobulares e das arteríolas aferentes, caracterizando-se por degeneração mucóide concêntrica da íntima, bem como necrose fibrinóide da média (2,31,59). A membrana basal e outras estruturas glomerulares são atingidas mais tardiamente, podendo ser identificados à imuno-fluorescência depósitos de fibrinogénio e imunoglobulinas, principalmente do tipo IgM (20,28,29,37,38,45).

Na ESP o estudo da função renal não apresenta alterações significantes, a não ser nos estádios terminais, quando subitamente se instala insuficiência renal em tudo semelhante à da hipertensão maligna. A lesão renal demonstrada em necropsia na ausência de qualquer evidência clínica ou laboratorial de envolvimento renal, no curso clínico da doença, sugere agressão tecidual desde o início da moléstia (1,3,6,8,9). Isto porque a lesão vascular é de carácter mais proliferativo que inflamatório ou necrosante, induzindo à isquemia de instalação insidiosa, que justifica parcialmente um estado de latência. Nessa fase não há alterações estruturais importantes na parede vascular, entretanto, a arteriografia pode demonstrar vasos tortuosos espásticos e eventualmente estenose da artéria renal (12,13,17).

À medida que estas lesões se tornam difusas passam a determinar enfartos corticais múltiplos que não chegam a alterar substancialmente as dimensões do rim (5,15).

Os ureteres e bexiga também se apresentam hipocinéticos, em decorrência da fibrose parietal, facilitando a proliferação bacteriana e infecções recorrentes (14,76,79).

A hipertensão arterial é de ocorrência tardia e de instalação abrupta. Vencida a fase de latência, surgem como primeiros sinais de lesão renal proteinúria e hematuria discretas que assim podem perdurar por tempo indeterminado, ou evoluir rapidamente para insuficiência renal, cursando com hipertensão arterial grave (9,10,11,75,77,78,80).

A patogenia do envolvimento renal na ESP ainda permanece obscura, principalmente no que se refere às repentinas transformações da fase de latência para franca insuficiência renal. A agressão renal parece resultar da interação de lesões anatómicas e funcionais, caracterizadas respectivamente por alterações parietais nas artérias arciformes e interlobulares (2,3,12,14), bem como redução do fluxo renal cortical, fluxo plasmático renal, taxas de filtração glomerular (15,17,18) e aumento dos níveis periféricos de renina (16) sobretudo nos que evoluem para hipertensão arterial (21,48,62).

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA NEFROPATIA ESCLERODÉRMICA

A hipertensão arterial observada na esclerose sistêmica parece ser de natureza renovascular, sobretudo nos pacientes onde a eclosão da insuficiência renal se acompanha de elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina (19,21). Igualmente a resposta terapêutica dramática induzida pelos bloqueadores de conversão do sistema renina-angiotensina ou pela nefrectomia bilateral (5,7,15) parecem confirmar a participação da renina na patogenia da nefropatia esclerodérmica.

Entretanto a participação do sistema renina-angiotensina em fases anteriores à da nefropatia instalada ainda está por ser melhor definida, sendo os relatos da literatura inconclusivos no sentido de relacionar alterações dos níveis periféricos de renina e distúrbios funcionais ao nível da microcirculação (20,21).

A actividade da renina correlaciona-se com a excreção urinária de sódio, uma vez que a retenção deste e a conseqüente expansão do volume plasmático inibem sua liberação. Por outro lado, dieta hipossódica ou redução do volume plasmático podem sensibilizar a dosagem, revelando estados hiperreniménicos (20,21).

Em estudo retrospectivos elevação de níveis plasmáticos de renina antecede de curtos períodos a instalação da deterioração da função renal, podendo, portanto apresentar valor prognóstico na esclerose sistêmica (22).

A redução crítica do fluxo arteriolar renal como na nefropatia esclerodérmica através de endarterite proliferativa, pode resultar em hiperreninemia, daí advindo vasoespasmo difuso, que agrava substancialmente a lesão vascular. À lesão mecânica — endarterite proliferativa — especula-se a associação de uma lesão funcional renina dependente (66,67,69).

ACOMETIMENTO DE VIAS URINÁRIAS

Uma condição que ainda não está suficientemente conhecida é a participação do acometimento das vias urinárias inferiores: ureteres, bexiga, esfíncter vesicoureteral e uretra.

Embora não sejam comuns referências a este tipo de agressão, ressalta-se que, rotineiramente, os estudos necroscópicos não revêm as vias urinárias inferiores tão

frequentemente quanto aos rins (40,46,49). Infecções urinárias recidivantes, em pacientes esclerodérmicos, sem acometimento renal próprio da doença, têm sido rotineiramente relacionados à presumível hipomotilidade dos ureteres, resultantes da fibrose parietal, em tudo semelhante ao que ocorre no esôfago (33,34,35,41,47,50,50,51,53,58). Estas infecções potencialmente, puderam se relacionar ao pior prognóstico da doença, agravando os mecanismos de lesão renal (54,55,56,57,60,61) na esclerose sistêmica.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 40 pacientes com ESP, 36 do sexo feminino, quatro do masculino, todos caucasóides, idade variando entre 15 e 57 anos e tempo de doença entre 1 e 16 anos (Tabela I).

Nenhum apresentava qualquer sinal clínico ou laboratorial (urina tipo I e "clearance" de creatinina) de envolvimento renal.

Todos foram agrupados segundo o grau de envolvimento cutâneo e vascular e avaliados mediante fotocintilografia renal, com gluco-hepatanato de Tc ^{99m}, e pelo nefrograma isotópico com I ¹³¹-hipuram. Em oito dos pacientes que demonstraram alterações na função renal pelo nefrograma isotópico, fez-se biópsia renal percutânea.

O estado cutâneo foi classificado mediante critérios histopatológicos (42,74) através de biópsia de pele da face posterior da segunda falange proximal direita, como se segue:

Grau 0 : normal

Grau I : epiderme normal; aumento de fibras colágenas do derma; vasos sanguíneos e anexos dérmicos normais; infiltrado inflamatório linfoplasmático pobre ou ausente.

Grau II : epiderme normal, às vezes com aumento da melanina; fibrose estável das fibras colágenas do derma, que mostram alteração na disposição, arranjo e orientação; escassez e hipotrofia de anexos dérmicos, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário presente e exuberante.

Grau III: epiderme atrófica, usualmente com aumento de melanina; sólida fibrose e hialinização das fibras colágena do derma; ausência ou considerável atrofia dos vasos sanguíneos e anexos dérmicos; ilhotas de tecido adiposo no derma superficial; infiltrado inflamatório pobre.

Tabela I. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Caracterização da Casuística (FCM-UNICAMP)

SEXO	Feminino: 36 Masculino: 4	RAÇA: Branca
Grupo Etário:	15 a 20 anos	2
	21 a 30 anos	11
	31 a 40 anos	5
	41 a 50 anos	18
	51 a 60 anos	4
Tempo de Doença:	até 1 ano	3
	2 a 5 anos	18
	6 a 10 anos	10
	11 a 20 anos	9

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®

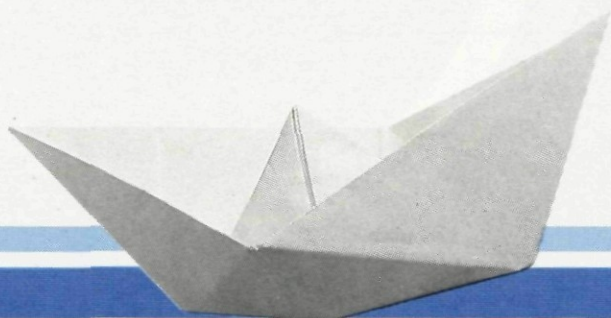
potente analgésico e anti-inflamatório local

elevadas concentrações tecidulares

a simplicidade de ser líquido

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

LABORATÓRIOS
SIGMA



O acometimento vascular foi analisado segundo a presença e intensidade do fenómeno de Raynaud (42), em três estágios:

Grau I : somente fenómeno de Raynaud

Grau II : fenómeno de Raynaud e micro-ulceração de polpa digital

Grau III: fenómeno de Raynaud e reabsorção óssea concêntrica (acrostéólise) com ou sem micro-ulcerações de polpa digital.

Os mesmos 40 pacientes e mais dois outros classificados na forma inflamatória, foram investigados mediante a dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina, através de radioimunoensaio em técnica semelhante à utilizada por Gravas et al. (20) em 1977. Cada um foi avaliado sob dieta geral padronizada e hipossódica, em decúbito dorsal e após quatro horas em posição ortostática.

Dentre os 42, em 18, todos do sexo feminino, procedeu-se à avaliação urodinâmica da bexiga e ureteres caracterizada por: uretrocistografia miccional, cistometria, electroneuromiografia de esfíncter externo, fluxometria e pesquisa da sensibilidade vesical exteroceptiva, bem como do reflexo bulbo cavernoso (23,24,25,26,27).

A sensibilidade exteroceptiva vesical foi pesquisada pela introdução do soro gelado e quente na bexiga. Em seguida foi estudado o reflexo bulbocavernoso por meio de compreensão do clitóris e verificando-se a contracção do esfíncter anal. Antes de efectuar a avaliação urodinâmica, foi solicitado que esvaziassem a bexiga, anotando-se o residuo pós-miccional.

Foram utilizados dois cateteres, um de calibre n.º 10F para infusão de soro fisiológico, e o outro de n.º 4F que foi conectado ao transdutor de pressão (Life Tech Model 1850X) e este ao registador (Life Tech Model Urolab 1102).

Os exames foram realizados com as pacientes em posição litotomia, modificada. Durante a cistometria, a infusão de soro foi rápida (acima de 100 ml) e foi solicitado as pacientes que tossissem, com a finalidade de sensibilizar o exame para diagnosticar instabilidade vesical. Ressalte-se que o enchimento vesical rápido a capacidade registada é 2/3 da capacidade com enchimento vesical lento. Considere-se como instabilidade vesical a contracção involuntária o detrusor, maior que 15 cm de H₂O (23).

Na realidade da cistometria foram considerados os seguintes parâmetros (24,26):

- primeiro desejo miccional — normal de 150 a 220 ml
- capacidade vesical máxima — normal de 350 a 400 ml
- pressão vesical — normal de 5 a 15 cm H₂O
- pressão de micção — normal até 50 cm H₂O

No registro de pressão de micção foi retirado o cateter n.º 10F, permanecendo o cateter n.º 4F o que não altera o acto miccional.

A electroneuromiografia (ENM) do esfíncter externo foi realizada através de eléctrodos de agulha que foram posicionados lateralmente ao meato uretral, com a finalidade de atingir o esfíncter externo. Este procedimento é realizado para se avaliar a integridade da inervação do esfíncter externo (27).

Nos casos normais ocorre diminuição ou aumento da actividade eléctrica do esfíncter externo, relativa as contracções ou relaxamento voluntário. Com o enchimento vesical observa-se também um aumento de actividade eléctrica.

A fluxometria foi realizada com um transdutor (Life Tech Modelo/1951). Consideraram-se como valores normais ao homem, para o fluxo máximo, cifras acima de 15,1 cc', e para o fluxo médio acima de 14,4 cc', (3), enquanto na mulher considera-se para o fluxo máximo valores acima de 20 cc.

A cistometria foi realizada conjuntamente com a ENM, enquanto a pressão de micção foi medida concomitantemente à fluxometria.

RESULTADOS

A avaliação do estudo cutâneo demonstrou três pacientes classificados no grau I, 13 no grau II e os restantes no III. Quanto ao estado vascular, dois apresentavam apenas fenómeno de Raynaud, 17 se classificaram no grau II e os restantes no III (Tabela II e III).

Tabela II. *Esclerose Sistêmica: Caracterização da Casuística. Estadiamento da agressão cutânea-vascular em 40 pacientes (FCM-UNICAMP)*

	Estado cutâneo	Estado vascular	Forma clínica
J.G.G.	III	III	inflamatória
J.C.P.	III	II	CREST
S.M.	III	III	inflamatória
H.F.G.	II	II	CREST
O.B.	III	III	inflamatória
M.M.L.	II	II	CREST
J.S.P.	II	II	inflamatória
M.D.S.	II	III	inflamatória
E.M.S.	III	III	CREST
E.K.	III	II	CREST
M.D.	III	II	CREST
M.C.N.	III	III	CREST
T.M.	II	II	inflamatória
I.R.O.	III	III	inflamatória
M.R.T.	III	III	inflamatória
A.S.P.	II	II	inflamatória
L.B.	II	II	inflamatória
M.G.A.O.	III	III	inflamatória
M.E.A.	II	III	inflamatória
A.V.	II	II	CREST
M.A.	III	III	inflamatória
C.A.S.	I	I	inflamatória
M.A.V.	II	I	inflamatória
N.N.B.	I	II	inflamatória
G.B.P.	I	III	inflamatória
D.V.F.	II	III	inflamatória
L.B.M.	II	II	CREST
O.M.T.	III	II	CREST
M.A.F.	III	III	CREST
M.A.T.	III	III	CREST
S.V.G.	III	III	CREST
D.V.	III	III	CREST
A.C.D.	III	II	CREST
B.G.	III	II	CREST
S.F.	III	II	CREST
E.S.F.	III	II	CREST
F.C.T.	III	II	CREST
M.L.T.	III	II	CREST
M.A.R.P.	III	III	CREST

Tabela III. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Estadiamento de Agressão Cutânea e Vascular em 40 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Estado Cutâneo		Estado Vascular	
Grau	Pac.	Grau	Pac.
I	3	I	2
II	13	II	17
III	24	III	21

A fotocintilografia evidenciou rins de forma e dimensões normais em 24 pacientes e imagens sugestivas de captação reduzida ou heterogênea nos 16 restantes, testemunhando a ocorrência de lesão renal com substrato anatómico (Tabelas V e VI).

O nefrograma isotópico demonstrou-se normal em 16 pacientes evidenciando retenção do isótopo nos 24 restantes (Tabelas V e IV). Os valores de variação da radioactividade em ambos os rins são apresentados na Tabela IV, demonstrando em minutos diminuição da função renal por retardo do fluxo renal em 24 pacientes.

Nas Tabelas V e VI os diferentes graus de envolvimento cutâneo e vascular são correlacionados com os resultados da fotocintilografia do nefrograma isotópico.

Tabela IV. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Nefrograma isotópico (131 -Hipuran) (FCM-UNICAMP)

Rim Direito				Rim Esquerdo			
T. máx.	Pac.	t. 1 2	Pac.	T. Máx.	Pac.	t. 1 2	Pac.
1- 3	12	5-10	20	1- 3	12	5-10	24
4- 6	16	11-15	8	4- 6	16	11-15	4
7- 9	8	16-20	0	7- 9	8	16-20	0
10-12	4	21-25	12	10-12	4	21-25	12

T. máx. e t. 1 2 expressos em minutos em 40 pacientes.

Tabela V. *Esclerose Sistêmica: Acometimento Renal e Lesão Cutânea em 40 Pacientes*
(FCM-UNICAMP)

Estado cutâneo	Fotocintilografia		Nefrograma isotópico	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	3	0	3	0
Grau II	13	0	5	8
Grau III	8	16	8	16

Tabela VI. *Esclerose Sistêmica: Acometimento Renal e Lesão Vascular em 40 Pacientes*
(FCM-UNICAMP)

Estado cutâneo	Fotocintilografia		Nefrograma isotópico	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	2	0	1	1
Grau II	13	4	10	7
Grau III	9	12	5	16

demonstrando-se um paralelismo entre esses parâmetros. Os pacientes classificados no estadiamento cutâneo e vascular grau III foram os que demonstraram as alterações mais ilustrativas.

Os valores da fotocintilografia comparados aos nefrograma isotópico (Tabelas V, VI e VII) revelam a maior sensibilidade deste mesmo método de avaliação precoce.

Nos pacientes submetidos a biopsia renal demonstra-se, nas artérias interlobulares, proliferação concêntrica da íntima e degeneração mucóide (Tabela XII).

Nas Tabelas VIII e IX encontram-se sumarizados os resultados obtidos na avaliação dos níveis plasmáticos periféricos de renina. Estes mostraram-se dentro dos limites normais em 16 pacientes (38,7%) e elevados em 26 (61,3%).

Todas as pacientes apresentaram um resíduo menor que 30 ml. O reflexo bulbo-cavernoso e a sensibilidade esteroceptiva vesical encontravam-se presentes em 18.

Por meio da cistometria verificou-se que o primeiro desejo miccional variou de 70 à 250 ml, com média de 120 ml e a capacidade vesical variou de 200 à 600 ml, com média de 300 ml. O registro da pressão vesical foi de 3 a 30 cm H₂O, sendo a mediana 15 cm H₂O. Já a pressão de micção observada foi de 20 à 80 cm H₂O e a mediana 35 cm H₂O.

Através da ENM do esfíncter externo, a contração voluntária foi observada dentro dos níveis de normalidade em todas as pacientes.

Pela fluxometria, observou-se uma variação do fluxo máximo de 5 a 28 cc;; com média de 18 cc/... Por outro lado o fluxo médio variou de 2,5 a 21 cc/., com mediana de 11 cc/...

Não ocorreu em nenhuma das pacientes refluxo vesicoureteral à uretrocistografia miccional.

Tabela VII. *Fotocintilografia e Nefrograma Isotópico*
Valor Propedêutico na Esclerose Sistêmica em 40 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Método Cintilográfico	Resultados	
	Normais	Alterados
Fotocintilografia	24	16
Nefrograma isotópico	16	24

Tabela VIII. *Esclerose Sistêmica: Renina Plasmática em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)*

Normal	16
Elevada	26
Método: Radioimunoensaio	
Limites de normalidade para:	
a. dieta geral: decúbito dorsal — $0,5 \pm 0,2 \text{ ng/ml/h}$	
após 4 hs em pé — $1,9 \pm 0,7 \text{ ng/ml/h}$	
b. dieta hipossódica: decúbito dorsal — $2,1 \pm 0,6 \text{ ng/ml/h}$	
após 4 hs em pé — $4,9 \pm 1 \text{ ng/ml/h}$	

III. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As proporções foram comparadas pelo teste do quadrado para comparação de relações em tabelas de contingência.

Os dados sobre os níveis de reninemia foram comparados pelo método da análise da variância.

IV. COMENTÁRIOS

Se a ocorrência da lesão renal, demonstrada à necrópsia, na ausência de elementos clínicos e laboratoriais sugestivos de nefropatia, permite supor um estado de lesão renal latente, a possibilidade de se demonstrar alterações funcionais nesse período define mais clara e precocemente esse estado de latência (32,36,39,42,43,44).

Dos 40 pacientes estudados em diferentes estadiamentos clínicos, nenhum apresentava qualquer indício de sofrimento renal, apesar de 24 deles já terem a doença diagnosticada há mais de cinco anos.

O estudo da morfologia e da área de parênquima renal captante apresentado pelo fotocintilografia, com Tc^{99m} , demonstrou captação isotópica reduzida e heterogênea e, 16 pacientes correspondentes a alterações anatômica assintomáticas já estabelecidas. Concomitantemente o nefrograma isotópico com I^{131} demonstrou alterações funcionais caracterizadas por retenção do isótopo, em outros 24 pacientes, traduzindo um comprometimento do fluxo renal.

Essas alterações anatômicas e funcionais, demonstradas cintilograficamente, foram confirmadas pelos achados histopatológicos em oito pacientes submetidos à biópsia renal. Endarterite proliferativa, degeneração mucóide e hialinose arteriolar se constituíram nas alterações histológicas dominantes, conclusivos na caracterização de nefropatia esclerodérmica (Tabela XII).

Esses resultados apresentam outras evidências para a conceituação de uma lesão renal subclínica na ESP, de instalação insidiosa e progressiva. Esse estado de latência dificulta sobremaneira o desenvolvimento de estudos mais seguros de incidência e progressão da nefropatia esclerodérmica, principalmente nos casos de evolução mais arrastada.

Tabela IX. Esclerose Sistêmica: Renina e Formas clínicas em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Renina plasmática		CREST	Inflamatória
Normal	16	13	3
Elevada	26	8	18

Tabela X. Esclerose Sistêmica: Renina e Acometimento Renal em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Renina plasmática		Nefrograma isotópico (Tc^{99m} -gluconato)	
		Normal	Hipocaptação
Normal	16	12	4
Elevada	26	7	19

Tabela XI. Níveis Plasmáticos Periféricos de Renina na Esclerose Sistêmica (FCM-UNICAMP)

Níveis de Renina (42 pacientes) ng/ml/h				
Dieta geral		Dieta hipossódica		
Decúbito dorsal	Após 4hs em pé	Decúbito dorsal	Após 4hs em pé	
0,94	2,70	3,42	5,77	
2,04	4,06	4,81	7,89	
3,30	3,40	3,98	6,41	
1,29	3,70	2,98	7,44	
0,60	2,40	2,50	5,50	
2,74	5,20	8,90	9,92	
4,82	6,40	8,70	10,10	
4,16	6,75	9,40	13,00	
2,46	5,60	3,90	8,84	
4,89	6,85	9,70	27,00	
0,46	2,81	2,70	5,84	
4,31	6,80	8,63	12,00	
0,20	2,50	2,48	6,00	
0,60	2,75	4,10	6,90	
4,60	6,74	7,10	15,20	
0,54	2,40	3,00	5,90	
3,20	4,70	4,98	7,81	
4,50	6,30	9,10	13,40	
4,83	6,50	8,24	10,00	
0,71	2,30	2,74	5,76	
5,53	6,84	10,14	16,40	
0,63	2,24	2,91	5,63	
4,41	6,75	8,73	12,63	
3,43	3,98	4,87	7,36	
3,74	6,20	8,14	10,02	
0,67	2,81	2,09	5,48	
3,37	5,32	8,00	11,76	
2,94	5,01	4,00	8,75	
0,53	2,67	3,00	5,87	
3,40	4,01	4,93	8,04	
0,71	2,80	2,71	5,90	
4,71	6,84	10,06	14,81	
5,51	6,92	9,87	12,43	
0,64	2,73	2,75	5,84	
2,87	6,01	4,30	7,91	
0,51	2,01	2,51	4,96	
2,59	6,04	7,61	9,34	
0,32	2,9	2,40	4,83	
0,71	1,94	2,64	5,8	
0,68	2,01	2,78	5,76	
3,91	5,42	6,03	12,40	
2,87	4,33	5,73	9,61	

O componente funcional da lesão renal da ESP pode ser detectado precocemente pelo nefrograma isotópico e os resultados assim obtidos vêm corroborar as demonstrações reveladas pela arteriografia renal seriada durante a evolução clínica e após a necropsia (8,12,13,17). Nesses pacientes, parte das alterações observadas no arteriograma, durante o seguimento clínico, como estreitamento e irregularidade do leito vascular, desaparecem completamente após a necropsia, sugerindo sua natureza funcional (70,71,72,73).

Tabela XII. Resultados da Biópsia Renal em Oito Pacientes com ESP, Sem Evidências Clínicas ou Laboratoriais de Lesão Renal (FCM-UNICAMP)

Alteração histopatológica	N.º de pacientes
Degeneração mucóide da íntima	8
Degeneração hialina da íntima	8
Endarterite proliferativa clássica	6
Necrose fibrinóide da íntima	4
Alterações glomerulares	3

À hipótese de uma nefropatia esclerodérmica de instalação precoce e diagnóstico tardio em função desse estado de latência da lesão renal, demonstrada anatômica e funcionalmente pelos achados histopatológico e isotópicos, parece ser irrefutável. Tendo em conta o estado de envolvimento cutâneo nos 40 pacientes estudados os classificados no grau I não apresentaram à análise cintilográfica qualquer alteração anatômica ou funcional; os classificados no grau II não apresentaram alterações anatômicas, mas o nefrograma isotópico demonstrou retenção do isótopo em oito deles; no grau III, 16 pacientes revelaram alterações anatômicas à fotocintilografia e funcionais ao nefrograma, estabelecendo-se uma relação directa entre o grau de agressão cutânea e a frequência e intensidade das alterações cintilográficas (Tabela V).

Em relação ao estado de agressão vascular, nos pacientes de grau I a fotocintilografia nada mostrou, entretanto, o nefrograma revelou lentificação do fluxo renal em um; grau II demonstrou-se em quatro captação reduzida e em sete retenção do isótopo: dos 21 classificados no grau II, demonstrou-se em 12 captação reduzida e em 16 diminuição do fluxo renal (Tabela V).

Esses achados permitem estabelecer uma correlação directa entre o grau de envolvimento renal e a frequência e intensidade das alterações anatômicas e funcionais detectadas isotopicamente no período de latência da lesão renal na ESP. Comparando-se os resultados expostos nas Tabelas V e VI, pode-se supor que, se existe uma relação directa entre o grau de envolvimento cutâneo e a intensidade e frequência da agressão renal, esta correlação é mais importante e mais directamente estabelecida quando considerada em função do acometimento vascular.

Considerando-se o carácter não agressivo da fotocintilografia e do nefrograma isotópico e do paralelismo entre os resultados assim obtidos e os observados na biópsia renal, esses procedimentos devem ser destacados como elementos efectivamente úteis para o diagnóstico precoce e seguimento clínico da lesão renal na ESP.

Entretanto o nefrograma isotópico mostrou-se mais útil que a cintilografia renal, em estádios mais precoces da doença, sugerindo que as alterações podem ocorrer precocemente e em estado latente, mesmo que ainda se encontre em fase de diferenciação (Tabela VII).

A dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina revelou-se elevada em 26 (61,3%) pacientes sem qualquer evidência clínica ou laboratorial de lesão renal e na ausência de hipertensão arterial. Quando esta frequência se correlacionou com as formas evolutivas da doença, CREST e inflamatória, verificou-se que esta última apresentava mais frequentemente elevação nos níveis de renina. Isto poderia ser explicado pela maior agressividade da lesão vascular, o curso clínico mais acutizado e crítico desta forma evolutiva, bem como seu prognóstico mais amedrontador.

Na Tabela X quando níveis plasmáticos periféricos de renina se confrontam com resultados da avaliação funcional do rim, mediante a execução de nefrograma isotópico, através de depuração do gluconato de Tc^{99m} , verifica-se que a elevação desses níveis se associa mais frequentemente à menor captação renal e consequentemente a alterações funcionais subclínicas.

Desta maneira parece que a elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina podem estar ligados à maior agressividade da esclerose sistêmica. O mesmo pode ser estabelecido em função da lesão renal latente e subclínica dessa enfermidade.

A uretrocistografia miccional utilizada como método de avaliação do estado funcional da junção vesicoureteral é recurso suficientemente sensível para a demonstração de refluxo vesico-ureteral desde que executada em duas fases, de repouso e de esforço (miccional). Como não se demonstrasse qualquer grau de refluxo vesicoureteral, procedeu-se à urografia excretora em todos, não se demonstrando também qualquer alteração do fluxo pieloureteral. Na interpretação dos resultados das uretrocistografias e demais provas urodinâmicas, levaram-se sistematicamente em consideração a idade dos pacientes e principalmente a frequência de gestações, de tal modo a considerá-los relacionados eminentemente à esclerose sistêmica.

A electroneuromiografia (ENM) também não revelou qualquer evidência de acontecimento do esfíncter vesical externo.

Especula-se apesar da semelhança estrutural das junções gastroesofágica e vesicoureteral, que neste, a disposição espacial das fibras musculares lisas se revela formando malhas de arquitectura diversa observada ao nível esofágico, presumivelmente dificultando ou retardando a fibrose. No esófago, as fibras musculares se dispõem em três camadas; longitudinal, circular e longitudinal, enquanto no ureter a disposição fibrilar é helicoidal e longitudinal emaranhando-se de modo a constituir malhas sem uniformidade.

Os outros elementos investigados na avaliação urodinâmica, revelam durante a cistometria que o volume urinário suficiente para despertar o primeiro desejo miccional apresentou-se com média de 120 ml.

A capacidade vesical com média de 300 ml, manteve-se abaixo dos limites normais, enquanto a pressão vesical $M = 15 \text{ cm H}_2\text{O}$ e a pressão de micção ($M = 35 \text{ cm/H}_2\text{O}$), revelaram-se normais observando-se uma lentificação do fluxo médio urinário ($M = 11 \text{ cm/seg}$).

Embora haja uma correlação linear entre essas condições, verifica-se que a pressão de micção (P_m) é a variável mais importante na determinação da capacidade vesical (C_v) e reciprocamente.

Por outro lado a pressão vesical (P_v) mostrou-se mais linearmente relacionada ao fluxo urinário máximo (F_{umax}), sendo este decisivo para a determinação daquela.

A manutenção de níveis subnormais de fluxo urinário, correlacionada à eventual fibrose e hipocinesia ureteral associada à valores normais ou diminuídos de pressão vesical podem justificar a ausência de refluxo vesico-ureteral.

Não havendo refluxo vesico-ureteral, não há como interpretar a participação do acometimento de vias urinárias inferiores, interferindo directamente no prognóstico da nefropatia esclerodérmica.

V. CONCLUSÕES

1. A lesão renal na esclerose sistêmica é de instalação mais precoce que a usualmente relatada na literatura. Caracteriza-se por endarterite proliferativa insidiosa e progressiva. Pode, entretanto, ser reconhecida qualificada e interpretada através de provas funcionais radioisotópicas e documentada pela biópsia renal, mesmo sem qualquer expressão clínica ou laboratorial.

2. O componente funcional da lesão renal na esclerose sistêmica parece estar relacionado à actuação do sistema renina — angiotensina. Os níveis plasmáticos periféricos de renina se mostraram mais frequentemente alterados nos pacientes acometidos pela forma inflamatória da esclerose sistêmica, e nos pacientes com maiores evidências de hipocaptação isotópica, caracterizando a presença de lesão renal. Tais correlações permitem introduzir a dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina como elementos importantes na definição do prognóstico da esclerose sistêmica como “marcadores” de lesões vasculares mais agressivas.

A introdução de metodologia inédita na avaliação urodinâmica da esclerose sistêmica permitiu a documentação de alterações funcionais nas vias urinárias e ausência de refluxo vesico-ureteral. Nesta casuística, o envolvimento de vias urinárias inferiores não se mostrou suficiente para interferir com a evolução da nefropatia esclerodérmica.

BIBLIOGRAFIA

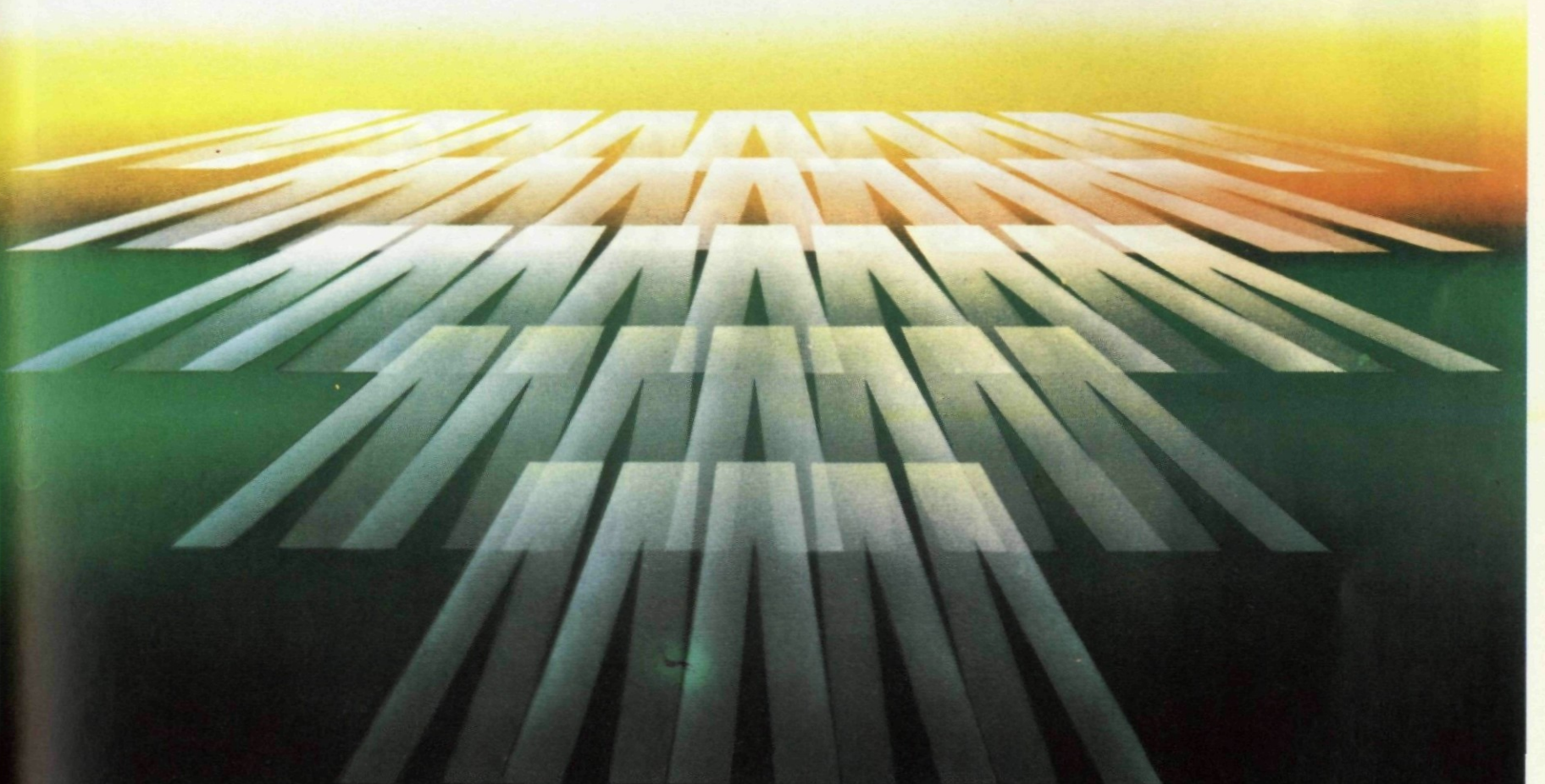
1. Brown, S.T.; Ahearn, D.J. & Nolph, K.D. — Reduced peritoneal clearance in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol. *Ann. Intern. Med.* 75: 891, 1973.
2. Campbell, P.M. & Le Roy, E.C. — Pathogenesis of systemic sclerosis: vascular hypothesis. *Seminars in Arthritis and Rheum.* 4: 351, 1975.
3. Cannon, P.J.; Hassar, M. & Case, D.B. et al. — The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (PSS) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 53:1, 1974.
4. D'Angelo, W.A.; Fries, J.A. & Masi, A.T. et al. — Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma) *Am. J. Med.* 46: 428, 1969.
5. Keane, W.F.; Danielson, B. & Raji, L. — Successful renal transplantation in progressive systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 85 199, 1975.
6. Kincaid-Smith, P. — Participation of intravascular coagulation in the pathogenesis of glomerular and vascular lesions. *Kidney Int.* 7: 242, 1975.
7. Lazarus, J.M.; Hampera, C.L. & Bennett, A.H. et al. — Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertension. *Ann. Med.* 76: 733, 72.
8. LeRoy, E.C. — Scleroderma (systemic sclerosis) In Hughes, G.R.V. ed. *Modern topics in Rheumatology.* Southampton, The Camelot Press Pt. 1976, p. 144.
9. LeRoy, E.C. — Scleroderma (systemic sclerosis) In Kate, W.A. ed. *Rheumatic diseases: diagnosis and management.* Philadelphia, J.B. Lippcott Co. 1977, p. 777.
10. Linton, A.L.; Gavras, H. & Gleadle, R.I. et al. — Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1: 1377, 1959.
11. Medsger, T.A. Jr.; Massi, A.T. & Rodnan, G.P. et al. — Survival with systemic sclerosis (scleroderma) a lifetable analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann. Intern. Med.* 75: 369, 1971.
12. Norton, W.L. & Nardo, J.M. — Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma) *Ann. Intern. Med.* 73: 317, 1970.
13. Marques Neto, J.F.; Miranda, J.B. & Samara A.M. — Raynaud in scleroderma histopathologic features in the absence of sclerodactily. *Rev. Bras. Reum. (ed. International)* 17(2): 140, 1977.
14. Rodnan, G.P. — Progressive systemic sclerosis (scleroderma) and calcinosis. In: Holander, J.L. ed. and Allied Conditions. Philadelphia, Lea & Feibiger, 1972, p. 692.
15. Salvyer, J.M. — Bilateral nephrectomy in PSS. *Ann. Intern. Med.* 76: 741, 1972.

16. Stone, R.A.; Tisher, C.C. & Hawkins, H.K. et al. — Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure. *Am. J. Med.* 56: 119, 1974.
17. Tuffanelli, D.L. & Winkelman, R.K. — Scleroderma and its relationship to the "colagenoses"; dermatomyositis lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome *Am. J. Med. Sci.* 243: 133m 1962.
18. Woodhal, P.B.; McCoy, R.C. & Grunnells, J.C. et al. — Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in renal allograft *JAMA* 236: 1032, 1976.
19. Richardson, J.A. — Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma. *Arthr. & Rheum.* 16: 265, 1973.
20. Gravas, H.; Gravas, I.; Cannon, P.J.; Brunner, H.R. & Laragh, J.H. — Is elevated plasma renin activity of prognosis importance in aggressive systemic sclerosis? *Arch. Int. Med.* 137: 1554, 1977.
21. Kurtz, N.A.; Pillay, V.K.G.; Rogers, P.W. & Nash, Jr. D. — Renal vascular hypertension and low plasma renin activity. Interrelationship of volume and renin in the pathogenesis of hypertension. *Arch. Int. Med.* 133: 195, 1974.
22. Laragh, J.H. — Renin as a predictor of hipertensive complications: discussion. *Ann. New York Ac. Sci.* 304: 165, 1978.
23. Bates, P.; Bradley, W.E.; Glen, E.; Melchior, H.; Rowan, D.; Sterling, A. M.; Sudin, R.; Thomas, D.; Torrens, D.; Narwick, R.T.; Zinner, N.R. & Hald, T. — Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Urology* 17: 618, 1981.
24. Buzelin, S.M. — Physiologie de la miccion, fisiopatologie et diagnostic des vessies neurologiques. *Med. Int.* 8: 41, 1973.
25. Torrens, M. & Abrams, P. — Cystometry. *Urol. Clin. North. Am.* 6: 79, 1979.
26. Zanollo, A. & Catanzaro, F. — Fisiopatologia e semiotica della regolazione autonoma della vescica con referiment Therapeutic. *Clinici Specifici. Società Italiana di Neurologia. Atti Del VI Corso di Aggiornamento*, 1982, p. 112.
27. Abrams, P. & Torrens, M. — Urine flow-studies. *Urol. Clin. North Am.* 6: 71, 1979.
28. Bourne, F.M.; Howell, D.A. & Root, H.S. — Renal and cerebral scleroderma. *Can. Med. J.* 82: 881, 1960.
29. Wasner, C.; Coske, C.R. & Fries, J.F. — Survival with medical management after scleroderma renal crisis. *Arth. and Rheum.* 21: 600, 1978.
30. Fennel, Jr. R.H.; Eddy, C.R.R. & Vasquez, J.J. — Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension: Immune histochemical study of renal lesions. *Arch. Pathol.* 72: 209, 1961.
31. Finkelstein, F.O.; Kasbarian, M. & Hayslett, J.P. — Clinical spectrum of post partum renal failure. *Am. J. Med.* 59: 649, 1974.
32. Fischer, E.R. & Rodnan, G.P. — Pathological observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. *Arch. Pathol.* 65: 29, 1958.
33. Garret, J.M.; Winkelmann, R.K.; Schlegel, J.F. & Code C.F. — Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clin. Proc.* 64: 92, 1971.
34. Grandjean, J.P.; Vittori, F. & Minaire, Y. — Esophagite peptique et sclerodermic. *Nouv. Press. Med.* 8: 1, 1929.
35. Henderson, R.D. & Pearson, F.G. — Surgical management of esophageal scleroderma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66: 636, 1973.
36. Heptinstall, R.H. — Pathology of the kidney. *Boston Little Brown & Cohap.* 19, p. 729, 1974.
37. Johnson, R.T.; Banner, E.A. & Winkelmann, R.K. — Scleroderma and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Annu.* 23: 467, 1964.
38. Karlen, J.R. & Cook, W.A. — Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol. Annu.* 44: 349, 1974.
39. Kobayashi, I.; Muraoka, M. & Yojo, T. — Progressive systemic sclerosis scleroderma with nephrotic syndrome and suspected renal tubular acidosis. *Nippon Naika Gakkay Zasshi* 66: 186, 1977.
40. Leiwand, I.; Duryee, A.W. & Richter, M.N. — Scleroderma (based on a study of over 150 cases). *Ann. Intern. Med.* 41: 1003, 1954.
41. Lortat-Jacob, J.L.; Giuli, R.; Etinne, B.; Duperrat, B. & Conte-Martin — Sclerodermie et esophage. *Bull. Acad. Nat. Med.* 157: 663, 1973.
42. Marques Neto, J.F. — Esclerose sistematizada progressiva. In. Gamarky, J. ed. *Temas de Medicina. São Paulo, Labofarma*, p. 68, 1981.
43. Marques Neto, J.F. & Pires, W.B. — Manifestações renais nas doenças reumáticas. In Samara,

- A.M. & Marques Neto, J.F. ed. Temas de actualização em Reumatologia, São Paulo, Fontoura Wyeth, p. 48m 1981.
44. Masugi, M. & Ya-Shu. Die Diffuse sklerodermie und ihre Gefäß-Veränderung Virchows Arch. Pathol. Anat. 302: 39, 1938.
 45. McCoy, R.C.; Tischer, C.C. & Pepe, P.R. et al. — The kidney in progressive systemic sclerosis: Immunohistochemical and antibody elution studies. Lab. Invest. 35: 124, 1976.
 46. McGiven, A.R.; Deboer, W.G.R.M. & Barnett, A.J. — Renal immune deposits in scleroderma. Pathology 3: 145, 1971.
 47. McLaughlin, J.S.; Roig, R. & Woodsdruff, M.P. — Surgical treatment of structures of the esophagus in patients with scleroderma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61: 641, 1971.
 48. Moore, H.C. & Scheechan, H.L. — The kidney of scleroderma, Lancet 1: 68, 1952.
 49. Orringer, N.B. & Sloan, H. — Complications and failings of the combined Collis-Belsey operation. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 74: 726, 1977.
 50. Owen, P.; Muston, H.L. & Goglamali, S.K. — Absence of esophageal mucosal folds in systemic sclerosis. Clin. Radiol. 30: 489, 1979.
 51. Pardo, V.; Fischer, E.R. & Perez Stabke, E. — Ultrastructural studies in hypertension: II Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis. Report of five cases. Clev. Clin. O. 38: 141, 1972.
 52. Payne, W.S. — Surgical treatment of reflux esophagitis and structure associated with permanent incompetence of the cardia. Mayo Clin. Proc. 45: 553, 1970.
 53. Petrokubi, R.J. & Jeffries, G.H. — Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis. Gastroenterology 77: 691, 1979.
 54. Pollack, A.D. — Visceral and vascular lesions in scleroderma. Arch. Pathol. 29: 859, 1940.
 55. Robson, J.S.; Martin, A.M. & Ruckey, V.A. — Irreversible post partum renal failure. A New syndrome. Q.J. Med. 37: 423, 1976.
 56. Rodnan, G.P.; Schreiner, G.E. & Black, R.L. — Renal involvement in progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) Am. J. Med. 23: 445, 1957.
 57. Sinclair, R.A.; Antonovich, T.T. & Mostofi, F.K. — Renal proliferative arteriopathies and associated glomerular changes. Hum. Pathol. 7: 565, 1976.
 58. Stanley, C.F.; Chang, P. & Brenner, S. — Esophagectomy for sclerodermic systemic structure of esophagus. N.Y. State Med. 942, 1980.
 59. Szinay, G.Y. — A scleroderma's nephropathy (nephropaty) with scleroderma). Morph. Ig. Orv. Szmlé. 1: 33, 1961.
 60. Talbot, J.H.; Gall, E.A.; Conlazio, W.V. & Coombs, F.S. — Dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis. Report a case in which the condition simulates Addison's disease with comment on metabolic and pathologic studies. Arch. Intern. Med. 63: 476, 1939.
 61. Vidt, D.G.; Robertson, A.L. & Deodhar, S.D. — Renal changes in progressive systemic sclerosis. Report a five cases. Clev. Clin. Q. 38: 141, 1971.
 62. Calvert, R.J. & Owen, T.K. — True scleroderma kidney. Lancet 2: 19, 1956.
 63. Korom, I.; Sonkodi, S. & Ormos, I. — Scleroderma (PSS) inducing uretral closure. Int. Urol. and Nephrol. 5: (3): 216, 1973.
 64. Raz, S.; Boxer, R.; Waisman, J. & Sukov, R.J. — Scleroderma of lower urinary tract. Urology IX(6): 682, 1979.
 65. Painter, G.L. — Scleroderma involving the urinary bladder. JAMA 239(26): 2760, 1978.
 66. Salem, N.D. & Morse, J.H. — Lymphocyte response to mitogens in progressive systemic sclerosis. Arth. Rheum. 19: 875, 1976.
 67. Marques Neto, J.F. — Tratamento da esclerose sistêmica. J. Afecç. Inflam. 1(2): 1, 1983.
 68. Johnson, R.L. & Ziff, M. — Lymphokine stimulation of collagen accumulation. J. Clin. Invest. 58: 240, 1975.
 69. Giordano, M.; Major, D. & Valentini, G. et al. — HLA-SD antigens in progressive systemic sclerosis. Arch. Dermatol. Res. 206: 213, 1979.
 70. Wutbrich, R.K.; Roenigh, H. & Stech, W.D. — Localized scleroderma. Arch. Dermatol. 111: 98, 1975.
 71. Rodnan, G.P. — The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Bull. Rheum. Dis. 13: (16): 301, 1963.
 72. Marques Neto, J.F. & Samara A.M. — Aspectos evolutivos da lesão pulmonar na esclerose sistêmica. Rev. Bras. Reum. 19(1-3): 12, 1979.

73. Jablonska, S. — Scleroderma and pseudoscleroderma. Warsaw, PZWL, 1965, p. 114.
74. Fleischmajer, R.; Damingo, V. & Nedwich, A. — Scleroderma and subcutaneous tissue. *Science* 171: 1019, 1971.
75. Donaldson, R.M. — Malabsorption in blind loop syndrome. *Gastroenterology* 48: 388, 1965.
76. Fiessinger, J.N. & Housset, E. — Phénomène de Raynaud et sclérodémie généralisée. *Rev. Practicien* 25(25): 1989, 1979.
77. Gray, R.G. & Altman, R.D. — The heart in progressive systemic sclerosis. *Arth. & Rheum.* 20(1): 35, 1977.
78. Marques Neto, J.F. — Manifestações cardíacas nas doenças reumáticas. Em: Samara, A.M. & Marques Neto, J.F. ed. *Temas de Reumatologia. Programa de Actualização Médica Fontoura Wyrth, São Paulo, 1981, p. 17.*
79. Matico, H.R.; Gren, S. & LeRoy, E.C. — Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma. Raynaud and dermatomyositis. *Amer. J. Med.* 61: 862, 1976.
80. Ladipo, G.O.A. — Progressive systemic sclerosis. *Dermatológica* 153: 196, 1976.

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



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



Wellcome LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.

ZYLORIC 100 mg – comp. 100 / p.v.p. 578\$50
ZYLORIC 300 mg – comp. 28 / p.v.p. 502\$00 } Participação 80%

Haverá um Horário Ótimo para Administrar os Medicamentos?***

FREDERICO TEIXEIRA*

Para que um fármaco actue é necessário que, para além da sua actividade intrínseca, ele chegue ao seu local de acção, aí chegue em concentração suficiente e aí permaneça em concentração eficaz durante um certo tempo.

Mas para que um fármaco tenha utilidade terapêutica isso não basta. É pelo menos também necessário que ele actue no que se pretende sem significativos efeitos secundários e com nulos ou mínimos efeitos tóxicos, isto é, que seja activo e que seja seguro.

Diz-se que a resposta aos fármacos, mesmo quando eficazes e seguros, é muito variável de indivíduo para indivíduo e que é necessário atender às diferenças individuais de raça, idade, sexo, estado funcional ou orgânico de cada um.

Hoje, todavia, estes conceitos já não bastam e outros têm vindo a merecer o interesse dos farmacologistas nos últimos 20 anos — nomeadamente o da variabilidade num mesmo indivíduo, consoante a hora ou dia em que se administram os fármacos: quer na variabilidade das respostas obtidas ou nas perturbações induzidas num mesmo indivíduo, quer na variabilidade das alterações dos parâmetros farmacocinéticos que normalmente são atribuídos a esse mesmo fármaco. Tal variabilidade ao longo das horas dos dias do ano existe porque o Homem (aliás, como todo o ser vivo) vive condicionado por uma série de ritmos fisiológicos modulados por diversos factores endógenos (sistema hipotálamo-hipofisário-hormonal, sistema neurovegetativo, etc.) e até exógenos (luz, calor, estação do ano, etc.). São bem conhecidos o ritmo mensal da mulher (tanto em termos de oscilações hormonais, como de oscilação de temperaturas), ou os ritmos circadianos do sono/vigília, da pressão arterial, de frequência cardíaca, das temperaturas corporais, da secreção gástrica, das secreções hormonais (p. ex. do cortisol plasmático). Por outro lado, há também ritmos circadianos ou anuais de agravamento ou acalmia de diversas situações patológicas. Basta citar a periodicidade da psoríase e de certas afecções de base imunológica (asma brônquica, por exemplo); é também hoje unanimemente aceite a existência de ritmos na manifestação de diversos tipos de reumatismos (e não apenas a artrite reumatóide).

Ora, os medicamentos administrados a um mesmo indivíduo podem induzir modificações dos seus ritmos biológicos: da sua média, da sua amplitude, da sua acrofase, do seu período. Mais, induzem tais modificações se administrados a certas horas mas não a outras.

Por sua vez, os ritmos biológicos (pelas influências sobre as funções metabólicas, a função renal, o volume de plasma, o nível proteico sanguíneo, sensibilidade tecidual, etc.) podem modificar a susceptibilidade dos tecidos ou órgãos — *cronestesia* —, os efeitos — *cronergia* — ou a cinética — *cronocinética* — dos fármacos.

* Professor Catedrático de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Coimbra.

** Este texto serviu de base a intervenção havida no Simpósio Rantudil 90 Retard (Lisboa e Porto, 9 e 10 de Dezembro de 1987).

Por isso, se começa a desenvolver um novo ramo de farmacologia — a *Cronofarmacologia* ou, talvez melhor, a *Cronoterapia*. E, por isso, também hoje quando se fala em regime posológico se fala também de “otimização clínica”, isto é, o processo de administrar o fármaco de modo a que se obtenham tanto quanto possível todos os seus efeitos benéficos, reduzindo tanto quanto possível os seus efeitos secundários (Blum, 1984; Benoit, 1985; Touitou, 1985; Reinberg, 1985; Gervais e Reinberg, 1986). Para isso, hoje não bastam os clássicos conhecimentos de farmacodinamia ou de farmacocinética. Em cada caso há que se decidir sobre a dose, mas também sobre a frequência e/ou o melhor horário de administração.

Apenas alguns exemplos, sem outras considerações senão as absolutamente indispensáveis:

1 — A propósito do horário de administração:

— Os anti-histamínicos (tais como a ciproheptadina e a terfenadina) exercem um efeito 2 vezes maior se injectados às 7 h do que se injectados às 19 h (Blum, 1984).

— A anestesia local pela lidocaína é 2 a 3 vezes mais longa se feita às 15 h do que se praticada às 7 h ou às 20 h (Blum, 1984).

— 2.500 U.I. de HCG aplicadas em injeção intramuscular única às 20 h estimulam a secreção de testosterona, mas são ineficazes se administradas às 7 h (Blum, 1984).

— A reacção à tuberculina (aos derivados proteicos purificados da tuberculina) é maior testada às 7 h do que às 22 h (Cove-Smith e col. 1978).

— Pela manhã, mesmo com doses mais elevadas de insulina é por vezes difícil trazer as taxas de glicemia para valores normais, enquanto ao fim da tarde se torna necessário reduzir aquelas doses de insulina pois a resposta é então mais intensa (Lestradet, 1985).

— Os corticosteróides administrados à noite poderão ter actividade anti-inflamatória imediata para resolver uma situação de dor nocturna ou de rigidez matinal, mas levam a acentuada depressão suprarrenal (Angeli e col., 1978; Knapp e col., 1981; McAllister e col., 1981; Blum, 1984; Reinberg, 1985; Gervais e Reinberg, 1986). Tal depressão é menor se administrados de manhã; no individuo normal, a Dexametasona administrada às 8 h leva à depressão suprarrenal durante 10 horas; se administrada às 24 h tal depressão dura pelo menos 24 horas (Nichols e col., 1965).

Como imunossupressora, a metilprednisolona é activa se administrada às 10 horas, ineficaz se administrada às 22 horas (Kabler e col., 1978; Pownall e Knapp, 1979).

Na prática, pois, os corticosteróides serão mais eficazes e mais seguros se administrados em doses mais baixas e às 8 h da manhã.

— Com a indometacina atingem-se níveis plasmáticos mais altos se administrada pela manhã (Clench e col., 1981; Famaey, 1985), sendo também então mais intensos quase todos os seus efeitos, inclusive alguns dos efeitos secundários (Clench e col., 1981). Em experiências realizadas no animal, Kowank e col. (1981) encontraram uma redução do edema experimental em 39.7% quando a indometacina (3 mg/Kg) era administrada às 8 horas, sendo esta dose ineficaz se aplicada às 20 horas. Labrecque e col. (1979) [cit. in Clench e col., 1981], encontraram uma

maior protecção contra o edema induzido pela carragenina quando a indometacina era administrada às 8 h (mesmo com doses menores) que quando administradas às 14 h ou às 20 h (em ratos sincronizados para L (das 7 às 19 h) D (das 19 h às 7 h))¹

Conciliando os períodos de maior intensidade dos efeitos secundários com os períodos de maior intensidade de sintomas, poderão individualizar-se os melhores horários de administração. Desse modo, diz Laporte (1984) que se poderá aumentar a eficácia da indometacina em cerca de 50%, reduzindo os seus efeitos secundários de pelo menos 10%.

O mesmo parece acontecer com diversos outros A.I.N.E.: v.g., salicilatos (Markiewics e col., 1979), flurbiproeno (Chalmers e col., 1977).

2—A propósito do número de administrações diárias:

—Os antibióticos sempre foram administrados tendo particular atenção à manutenção plasmática das chamadas concentrações mínimas inibitórias ou bactericidas. Hoje tal conceito tem vindo a modificar-se para alguns antibióticos e em relação a certas estirpes bacterianas, à medida que se vai conhecendo melhor aquilo a que se chama o “efeito pós-antibiótico” — isto é, a supressão do crescimento bacteriano que persiste após diminuição das C.I.M. ou até desaparecimento plasmático do antibiótico, supressão que parece ser máxima quando a exposição se faz durante pelo menos 2 horas com níveis de antibacteriano 5 a 10 vezes a C.I.M. (Craig e Vogelmann, 1987).

Por exemplo, nessas condições, isso acontece com os inibidores da síntese proteica e dos ácidos nucleicos (fenicóis, tetraciclina, aminoglicosídeos, rifampicina, quinolonas fluoradas) que induzem efeito pós-antibiótico prolongado (de 2 a 6 horas) quer em cocos Gram+ quer em bacilos Gram—, dentro do respectivo espectro de acção. Já os antibióticos que actuam na parede celular (penicilinas, cefalosporinas, monobactams, vancomicina) e o trimetoprim induzem um efeito de cerca de 2 horas mas apenas nos cocos Gram+ (excepto no estafilococo em que chega a ser de 3 a 7 horas); tal efeito não existe ou não é significativo nos bacilos Gram— (Craig e Vogelmann, 1987).

Outro exemplo, os antituberculosos podem induzir efeito pós-antibiótico de vários dias (Beggs e Jenne, 1969).

Seja qual for a explicação para tal fenómeno — e tem-se eventado que isso se deverá à persistência do fármaco no local bacteriano de acção e/ou indução de lesões não imediatamente letais (com a eritromicina, as tetraciclina e o cloranfenicol, tal efeito representará o tempo “esquecido” intracelularmente até atingir o ribossoma e o tempo de recuperação dos sistemas enzimáticos bloqueados; com os aminoglicosídeos representaria aquela acumulação intracelular e o tempo de latência de manifestação dos efeitos não imediatamente letais; com as betalactaminas, o efeito imediato de lesão da parede celular e o outro, mais lento em manifestar-se, de ligação às PBP_s) — a verdade é que do seu conhecimento se pôde passar à utilização de doses mais elevadas administradas mais espaçadamente, em toma única diária ou até, como acontece na terapêutica intermitente da tuberculose, em toma única 2 vezes por semana. E tudo isso com igual eficácia, menor toxicidade e menores custos.

¹ Codificação internacional para o ritmo circadiano: L=linha; D=escuridão.

— Algo de semelhante se tem vindo a passar com outros fármacos: com os bloqueadores adrenérgicos beta e a sua utilização terapêutica da hipertensão (van de Brink e col., 1980) os anti-histamínicos H₂ no tratamento da úlcera péptica (Farley e col., 1985), etc.

E também com os anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, podendo hoje dizer-se que não há uma correlação perfeita entre os níveis plasmáticos do fármaco e o seu efeito biológico.

Em relação aos corticosteróides, tal facto foi bem demonstrado por Dougherty e col. (1958): após o desaparecimento da cortisona da circulação sanguínea permanecia o efeito anti-inflamatório durante 24-36 horas; a cortisona tenderia a ser concentrada no tecido inflamado dentro e/ou à superfície dos fibroblastos, ligada e/ou à lipomodulina ou à lipocortina, por períodos tão longos como 24 horas depois da injeção i.v. de hidrocortisona.

Hoje está perfeitamente aceite a diferença entre a semivida plasmática e a semivida biológica para os corticosteróides (Quadro I), assim como a preferência pela dose única matinal e a possibilidade de utilização de tratamentos em regime intermitente.

Quadro I. Classificação dos corticosteróides consoante a sua vida média

Corticosteróides		t _{1/2} plasmática	t _{1/2} biológica
Acção curta	Hidrocortisona	90-180 m	< 36 h
	Prednisona		
	Prednisolona		
Acção intermédia	Triancinolona	200-300 m	36-48 h
	Parametasona		
Acção longa	Dexametasona	> 300 m	> 48 h
	Betametasona		

Em relação aos A.I.N.E., estes começaram a ser utilizados de modo repartido 3 ou várias vezes por dia; com a introdução do naproxeno (com uma t_{1/2} = 13 h) introduziu-se o esquema de 2 vezes por dia; com a chegada do piroxicam t_{1/2} = 40 h) lançou-se o esquema de 1 vez por dia. Sempre correlacionando a eficácia do A.I.N.E. com a sua farmacocinética.

Hoje sabe-se que é um erro assumir que a escolha da frequência de administração se avalia pela vida média plasmática.

Hoje compostos de vida curta (t_{1/2} plasmática = 2-4 h) são administrados 2 vezes por dia: indoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenac, indometacina (forma retard), acemetacina (forma retard) ou apenas uma vez por dia: indometacina (forma retard), proglumetacina, acemetacina (forma retard) — com a mesma ou até maior eficácia [2×100 mg de flurbiprofeno foram mais efectivas que 4×50 mg — (Kowanko e col., 1981)] e com muito menores efeitos secundários (Knapp e col., 1981; Hart e Huskisson, 1984).

Está já aceite que, para a quase totalidade dos AINE (talvez apenas com a excepção dos salicilatos — (Famaey, 1985), a duração do efeito se estende mais do que o esperado da sua farmacocinética plasmática (Kowanko e col., 1981). Se tal se deve à manutenção de níveis tecidulares (na membrana sinovial ou no líquido sino-

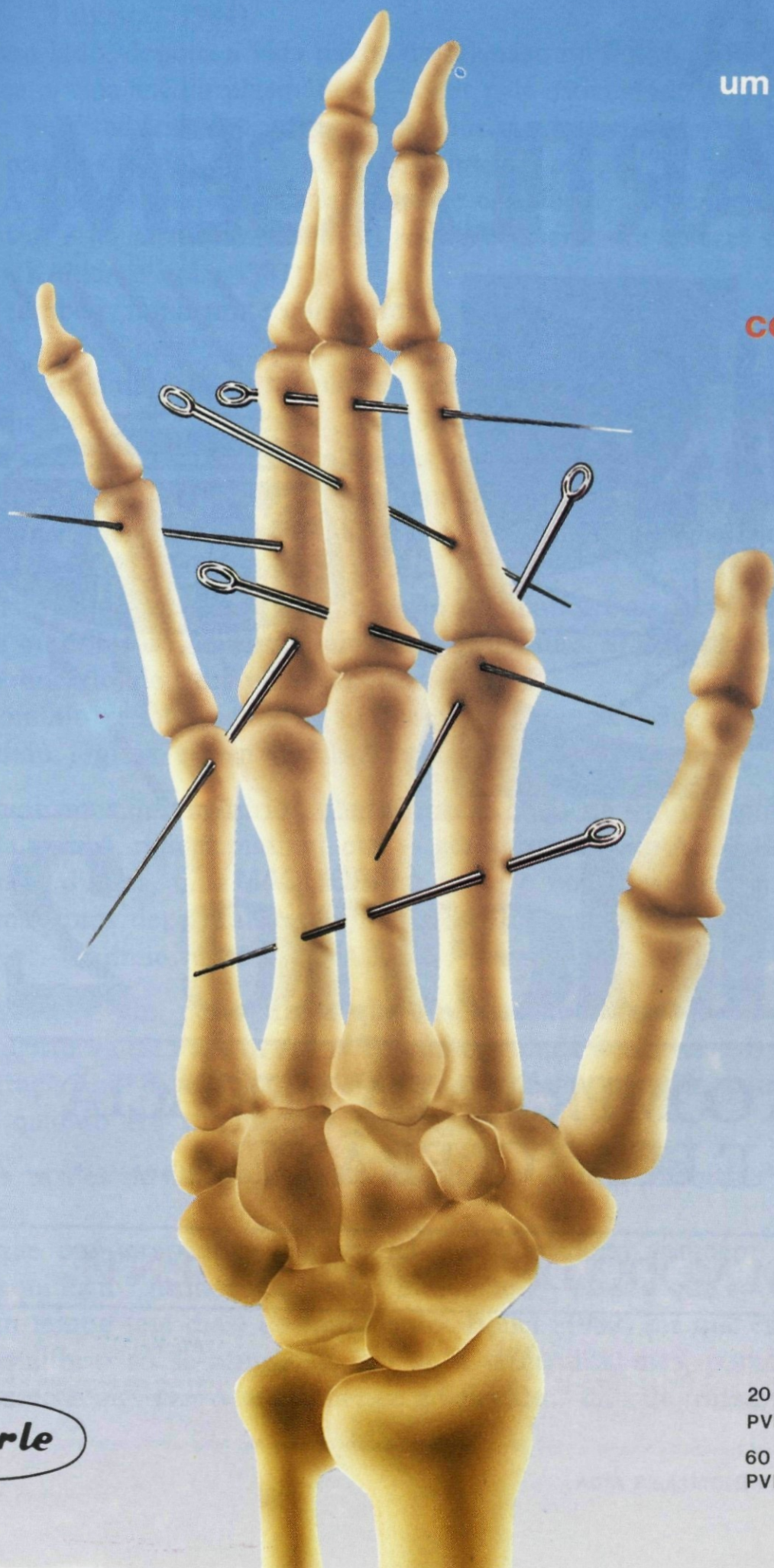
na dor articular aguda

CINOPAL[®]

um anti-inflamatório
diferente

uma formulação
diferente

comp. a 450 mg
2 x dia



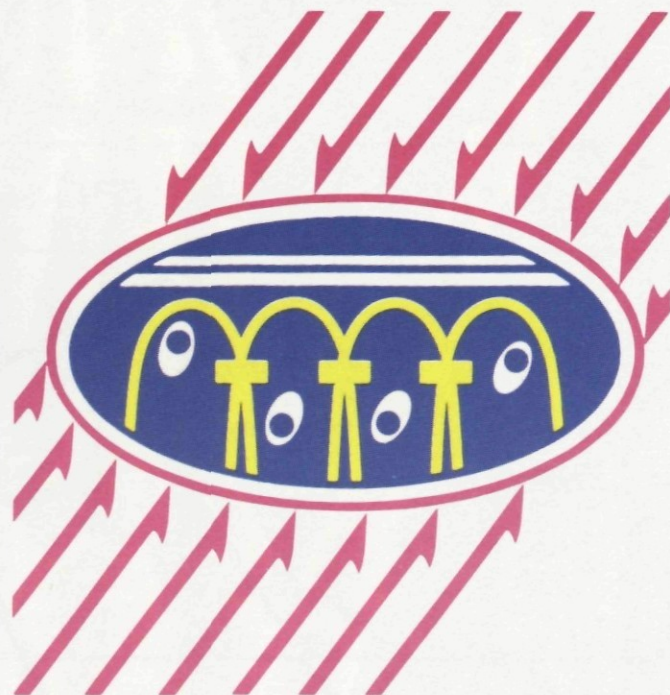
Lederle

20 comprimidos
PVP 839\$00 · SNS 168\$00

60 comprimidos
PVP 2.140\$00 · SNS 428\$00

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 * Capsulas: Embalagens com 16 capsulas de 10 mg
FELDENE * Capsulas: Embalagens com 60 capsulas de 10 mg
FELDENE * Capsulas: Embalagens com 30 capsulas de 20 mg
FELDENE * DM Capsulas: Embalagens com 8 capsulas de 20 mg
FELDENE * Supositorios: Embalagens com 12 supositorios de 20 mg

P.V.P. 823500; S.N.S. 165500
P.V.P. 2508500; S.N.S. 502500
P.V.P. 2376500; S.N.S. 475500
P.V.P. 780500; S.N.S. 156500
P.V.P. 1121500; S.N.S. 224500

Pfizer

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

vial), à persistência do efeito por outros mecanismos de acção envolvidos, ou a níveis sanguíneos úteis mesmo em valores mais baixos dos que são geralmente tidos como biologicamente activos, é ainda um problema em estudo.

Parece importante o pico sinovial atingido, pico que ocorre sempre mais tarde que o pico plasmático e que poderá ser dependente deste pico máximo plasmático mas também da manutenção de concentrações plasmáticas médias estáveis, concentrações plasmáticas que terão sempre de ser consideradas em função da percentagem de fármaco na forma livre (e será de lembrar que para a quase totalidade dos A.I.N.E. a percentagem de forma conjugada com as proteínas plasmáticas é de 90 a 99% — Teixeira, 1984).

Por outro lado, depois, a vida média do fármaco no fluido sinovial é em regra maior do que a vida média plasmática — quer pela dificuldade de difusão para o plasma quer pela reduzida ou nula metabolização a esse nível. Assim, é de 3,8 h mas a vida média sinovial é de 5 horas (Chalmers e col., 1977, cit. in Kowanko e col., 1981). A acemetacina, alcançada a fase de equilíbrio, atinge concentrações no líquido sinovial e na membrana sinovial respectivamente 4 e 2 vezes superiores às plasmáticas (Kohler e col., 1981).

Parece também importante considerar a possibilidade dos diversos A.I.N.E. actuarem por um ou mais mecanismos, não de modo simultâneo mas sequencial, nos processos inflamatórios por sua vez complexos (Teixeira, 1987).

Como diziam Hart e Huskisson, em 1984, há que evitar a tendência de tudo interpretar à sua maneira: os farmacologistas, concentrando-se nas prostaglandinas e leucotrienos; os biólogos, nos macrófagos e nas enzimas lisossómicas; os imunologistas, nos linfócitos, na actividade de complemento e nas substâncias histamínicas; os bioquímicos nos radicais livres.

Estes mesmos problemas, a concentração plasmática e a concentração no foco inflamatório ou doloroso, levantam ainda outra questão, ainda hoje muito controversa: a do horário de administração dos A.I.N.E.

O predomínio de intensidade de sintomatologia clínica induz o reumatologista a aceitar como lógicas e sem discussão estas regras (Lévi e col., 1985):

— Reumatismos inflamatórios, com recrudescência de sintomatologia durante a noite e pela manhã, rigidez matinal, etc. — administração do A.I.N.E. à noite ou, se em 2 tomas diárias, uma dose maior à noite e uma dose menor de manhã;

— Reumatismos degenerativos, com sintomatologia que se vai agravando ao longo do dia — administração do A.I.N.E. pela manhã.

Tais regras, porém, pelas razões que atrás se expuseram, já não são aceites para os corticosteróides. Para os A.I.N.E., embora ainda aceitáveis em tratamentos de curta duração ou para evitar os efeitos secundários centrais, começam a ser contestadas quando em tratamentos prolongados:

a) Pelas razões no início referidas em relação com a respectiva cronergia e cronocinética;

b) Porque em terapêutica crónica há que considerar também o chamado “estado de equilíbrio” farmacocinético e biológico — estado que só se atinge ao fim de algum tempo (até dias) de tratamento: Bollet (1982) diz que em regra esse estado de equilíbrio só se atinge ao fim de 4 semividas, mas, por exemplo em relação à acemetacina, tal só se estabelece ao fim de 7 dias de tratamento (Dell e col., 1985).

Em conclusão, mais do que regras fixas para estabelecer o horário e a frequência de administração dos medicamentos, são noções gerais que devem ter-se presentes, muito particularmente em reumatologia. Noções de cronologia biopatológica das afecções em causa, de cronergia e de cronocinética dos medicamentos. Todas elas, porém, subordinadas a um outro princípio geral: o da individualização terapêutica, procurando o regime mais eficaz com o mínimo de efeitos secundários e a maior aderência por parte do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angeli, A., Frajria, R., de Paoli, R., Fonzo, D., Ceresa, F. — Diurnal variation of prednisolone binding to serum corticosteroid-binding globulin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23 (1): 47-53 (1978).
- Balant, L., Dayer, P. — Pharmacocinétique et ajustement des posologies. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (25): 1889-1912 (1986).
- Benhamou, L. — Sulindac: De la prise biquotidienne à la prise unquotidienne. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (25): 1949-1953 (1986).
- Benoit, O. — Somneil et rythmes circadiens. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2975-2977 (1985).
- Blum, J-P. — Rythme biologiques: du concept à la pratique. *La Vie Medicale*, 11/12: 435-446 (1984).
- Bruguerolle, B. — Influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique. *Thérapie*, 38: 223-235 (1983).
- Bruguerolle, B. — Modifications de la pharmacocinétique des médicaments au cours du cycle menstruel. *Thérapie*, 41: 11-17 (1986).
- Clench, J. Reinberg, A., Dziewanowska, Z., Ghata, J., Smolensky, M. — Variation circadiennes de la biodisponibilité et des effets de l'indométacine chez des sujets sains. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 20: 359-369 (1981).
- Cove-Smith, J.R., Kabler, P., Powall, R., Krapp, M.S. — Circadian variation in an immune response in man. *Br. Med. J.*, 2: 253-254 (1978).
- Craig, W.A., Vogelman, B. — The postantibiotic effect. *JAMA*, 106 (6): 900-902 (1987).
- Dell, H.-D., Beckermann, B., Doersine, M., Fisher, W., Kamp, R., Weber, J., Shierstedt, D. — Retardeffekt von Acemetacin aus einer handelsüblichen Zubereitung — Humankinetik nach Einzel- und Mehrfachapplikation. *Arznein-Forsch./Drug Res.*, 36 (1): 1-15 (1986).
- Dougherty, T.F., Brown, H.E., Berliner, D.L. — Metabolism of hydrocortisone during inflammation. *Endocrinology*, 62: 455-462 (1958).
- Dubois, E.L., Adler, D.C. — Single-daily dose oral administration of corticosteroids in rheumatic disorders: an analysis of its advantages, efficacy, and side effects. *Current Ther. Res.*, 5 (2): 43-56 (1963).
- Famrey, J.P. — Correlation plasma levels of NSAID and Therapeutic response. *Clin. Rheumatol.*, 4 (2): 124-132 (1985).
- Farley, A., Lévesque, D., Paró, P., Thomson, A.B.R., Sherbaniuk, R., Archambault, A., Mahoney, K. — A comparative trial of ranitidine 300mg at night with ranitidine 150mg twice daily in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Amer. J. Gastroent.*, 80 (9): 665-668 (1985).
- Gervais, P., Reinberg, A. — Chronobiologie du praticien: Derniers progrès dans la chronothérapie de l'asthme. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (35-36): 2875-2877 (1986).
- Hart, F.D., Huskisson, E.C. — Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs*, 27: 232-255 (1984).
- Kabler, T.A., Knapp, M.S., Powall, R. — The effects of corticosteroids given at various clock times on cell-mediated immunity to oxazolone. *Br. J. Pharmac.*, 64: 427-P (1978).
- Kapusnik, J.E., Sande, M.A. — Challenging conventional aminoglycoside dosing regimens. *Amer. J. Med.*, 80 (Suppl/6 B): 179-181 (1986).
- Knapp, M.S., Powall, R., Kowanko, I., Swannell, A.M.J. — A best time of day for the administration of drugs? *Scand. J. Rheumat., Suppl.* 39: 33-35 (1981).
- Kohler, G., Dell, H.-D., Kamp, R. — Gewebekonzentrationen nichtsteroidaler Entzündungshemmer bis Patienten mit chronischer Polyarthrititis. *Z. Rheumatol.*, 40: 97-99 (1981).

- Kowanko, I.C., Pownall, R., Knapp, M.S., Swannell, A.J., Mahoney, P.G.C. — Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11: 477-484 (1981).
- Laporte, B. — Chronobiologie et traitement des pathologies inflammatoires chroniques. *La Vie Medicale*, 11/12: 444 (1984).
- Lestradet, H. — Diabète sucré et rythmes circadiens. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2989-2992 (1985).
- Lévi, F., Louarn, C., Reinberg, A. — Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment, of osteoarthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37: 77-84 (1985).
- Markiewicz, A., Semenovics, K. — Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 17: 409-411 (1979).
- McAllister, W.A.C., Mitchell, D.M., Collins, J.V. — Prednisolone pharmacokinetics compared between night and day in asthmatic and normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 11: 303-304 (1981).
- Pownall, R., Kaapp, M.S. — A circadian study of corticosteroid suppression of delayed hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1: 293-298 (1979).
- Reinberg, A. — Chronobiologie et chronopharmacologie clinique. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2987-2988 (1985).
- Teixeira, F. — Princípios gerais que devem regulamentar o uso dos A.I.N.E. *Arq. Reumatol.*, 6: 7-20 (1984).
- Teixeira, F. — O modo de acção dos A.I.N.E.: aspectos actuais. *Acta Reuma. Port.*, XII (4-Supl.): 15-30 (1987).
- Toutou, Y. — Les rythmes biologiques chez le vieillard. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2979-2986 (1985).
- Van den Brink, G., Boer, P., van Asten, P., Mees, E.J.D., Geyskes, G.G. — One and three doses of propranolol a day in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27 (1): 9-15 (1980).

ARTIGOS RE REVISÃO**Sistema HLA e Doenças Reumáticas**

CARLOS MIRANDA ROSA*, M. VIANA QUEIROZ**

1.1. A Genética do Sistema HLA

O complexo maior de histocompatibilidade humano (C.M.H.), compreende uma série de loci genéticos localizados no braço curto do cromossoma 6, cujas funções não estão totalmente esclarecidas, e que englobam pelo menos dois grupos de genes melhor definidos e estreitamente ligados entre si, incluindo o sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) e os genes responsáveis pela codificação dos componentes do complemento sérico C2, C4 e Bf (Figura 1). A principal função dos genes do sistema HLA consiste na codificação de modo codominante de moléculas de natureza glicoproteica que se exprimem na superfície celular e que actuam na resposta imune como elementos de reconhecimento intercelular.

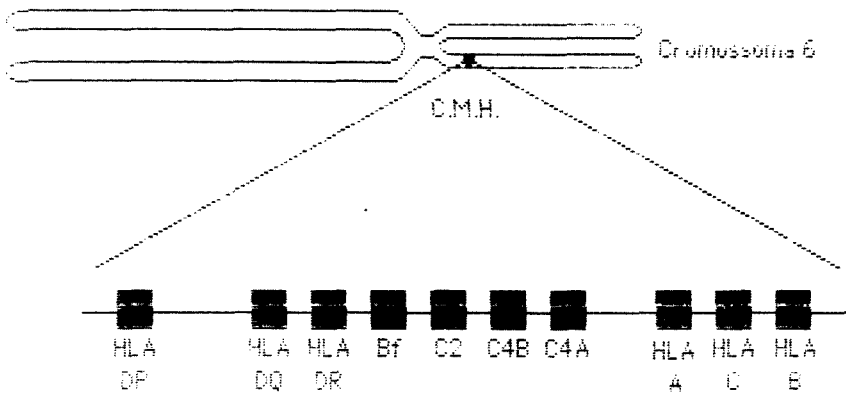


Fig. 1—O Complexo Maior de Histocompatibilidade Humano (C.M.H.).

O enorme avanço verificado nos últimos anos em relação à melhor compreensão da estrutura e da função dos genes do sistema HLA, resultou da intensa investigação realizada com vista à identificação dos antígenos de histocompatibilidade da superfície celular que estão directamente implicados nas reacções de rejeição de órgãos alogénicos transplantados. Uma parte importante dos avanços registados neste domínio resultou dos estudos sobre o C.M.H. efectuados nos modelos murinos experimentais. Estas investigações revelaram uma grande analogia entre o sistema HLA e o sistema H2 do ratinho situado no cromossoma 17, traduzidas pelas

* Interno da Especialidade de Reumatologia do Núcleo de Reumatologia (Resp. Prof. M. Viana Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua).

** Chefe de Clínica do H. S. Maria, responsável pelo Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV. Professor Auxiliar, convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

semelhanças observadas na organização e na função genética e nas homologies serológicas, estruturais e funcionais muito estreitas entre as moléculas codificadas por ambos os sistemas genéticos. Os antigénios humanos de histocompatibilidade ou antigénios HLA, são codificados por loci genéticos com a mesma designação e desempenham funções do sistema imunitário bastante mais sofisticadas e subtis do que a simples reacção de rejeição de órgãos transplantados, actuando como mediadores e como reguladores na interacção dos diferentes elementos celulares em relação ao reconhecimento dos antigénios “self” e dos antigénios estranhos ao organismo. Dado que as moléculas da superfície celular codificadas pelo sistema HLA participam na determinação da especificidade antigénica das diferentes populações celulares, incluindo os linfocitos T indutores/auxiliadores e os linfocitos T citotóxicos/supressores, que actuam na resposta imunológica, desempenham deste modo uma função reguladora por excelência nas reacções imunitárias de mediação celular e humoral.

Os produtos genéticos do C.M.H. melhor caracterizados dividem-se com base na sua estrutura e função em moléculas das classes I e II incluídas no sistema HLA e moléculas da classe III constituídas pelos factores do complemento sérico C2, C4 e B.

São conhecidos três loci HLA-A, B e C que codificam a formação das moléculas ou antigénios da classe I presentes na superfície de um elevado número de células nucleadas e das plaquetas. Cada locus genético controla por sua vez e de modo codominante a expressão de moléculas da classe I que apresentam uma grande variedade de formas alternativas ou alélicas. Estes determinantes antigénicos da superfície celular são habitualmente identificados por métodos serológicos através da utilização de anticorpos monoclonais específicos. Deste modo, são actualmente conhecidas cerca de 20 especificidades antigénicas alélicas codificadas no locus genético HLA-A, 40 no locus B e 8 no locus C.

O reconhecimento de uma nova especificidade antigénica, passa pela homologação do respectivo anti-soro específico nos diferentes laboratórios e pela análise e confirmação dos resultados em “workshops” de histocompatibilidade efectuados periodicamente.

Um outro grupo de determinantes antigénicos codificados por genes da região HLA e designados de moléculas da classe II ou antigénios Ia (immune associated) foram identificados durante a realização da reacção linfocitária mista — Mixed Lymphocyte Reaction — (M.L.R.), e são responsáveis pela indução da resposta celular estimuladora e proliferativa observada num meio de cultura contendo duas populações de linfocitos provenientes de indivíduos geneticamente distintos.

As moléculas da classe II são codificadas por genes do locus D ou genes Ia e definem diferentes especificidades antigénicas expressas na superfície de um número restrito de células incluindo os linfocitos T activados, os linfocitos B e os macrófagos. As moléculas da classe II inicialmente identificadas em M.L.R. foram designadas HLA-D. Posteriormente, e mediante a utilização de aloanticorpos e de anticorpos monoclonais específicos foi possível identificar novos determinantes antigénicos designados de HLA-Dr (D related) e DQ. Estudos recentes apontam para a inexistência de um locus genético responsável pela codificação da especificidade HLA-D, que seria o resultado laboratorial do conjunto de efeitos induzidos pelos antigénios HLA-Dr, DQ e DP durante a execução da M.L.R.

As moléculas da classe II apresentam uma grande variabilidade e polimorfismo que se traduz pela existência de pelo menos 14 especificidades antigénicas

alélicas relativas à expressão Dr e 3 relacionadas com a expressão DQ. Foram observadas subdivisões em algumas destas expressões antigénicas da classe II, ainda não homologadas e definidas em "workshop" de histocompatibilidade.

Os loci genéticos C2, C4A, C4B e Bf incluídos no C.M.H. e situados na proximidade do sistema HLA, participam na codificação e na síntese dos factores da via clássica do complemento sérico C2 e C4 e do factor B da via alterna, sendo designadas de moléculas da classe III do C.M.H.

O conjunto de genes localizados numa determinada zona cromossómica que é herdada em bloco, constitui o haplotipo.

1.2. Bioquímica do Sistema HLA

Os antígenos ou moléculas da classe I do sistema HLA são formados por duas cadeias polipeptídicas unidas entre si por ligações não covalentes. A cadeia de maiores dimensões ou cadeia pesada é uma glicoproteína de peso molecular 44.000 daltons, formado por 339 aminoácidos com duas pontes dissulfeto, e constituída por três porções, sendo uma intracelular ligada às proteínas contrácteis do citoesqueleto, uma porção membranária e uma porção extracelular (Figura 2). Com a utilização de métodos químicos é possível clivar a porção extracelular da cadeia pesada, obtendo-se três domínios respectivamente o α_1 distal, o α_2 intermédio e o α_3 proximal. Os domínios α_2 e α_1 apresentam zonas polimórficas e variáveis, que determinam as especificidades antigénicas HLA. A cadeia leve de peso molecular 12.000 corresponde à β_2 microglobulina de estrutura monomórfica, semelhante aos domínios constantes das imunoglobulinas, que estabiliza a molécula da classe I conferindo-lhe uma disposição em folheto necessária à expressão antigénica.

Os antígenos ou moléculas da classe II do sistema HLA são formadas por duas cadeias polipeptídicas de peso molecular idêntico (± 30.000 daltons) constituídas respectivamente por uma cadeia α e outra β (Figura 3). Cada uma destas cadeias apresenta duas zonas ou domínios extracelulares designados, respectivamente, por α_1 , α_2 , β_1 e β_2 , uma porção membranária e uma porção intracelular.

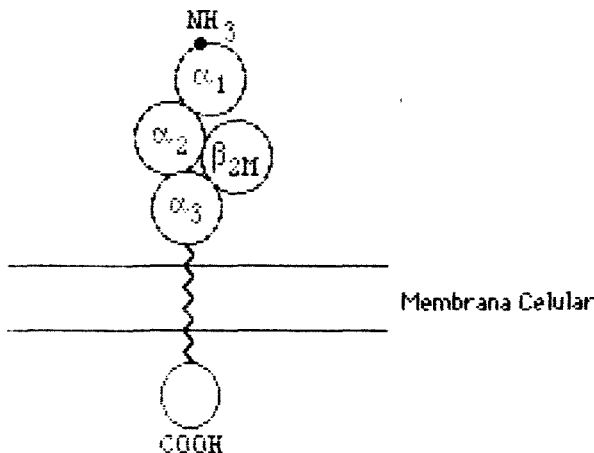


Fig. 2— Molécula de Classe I do C.M.H.

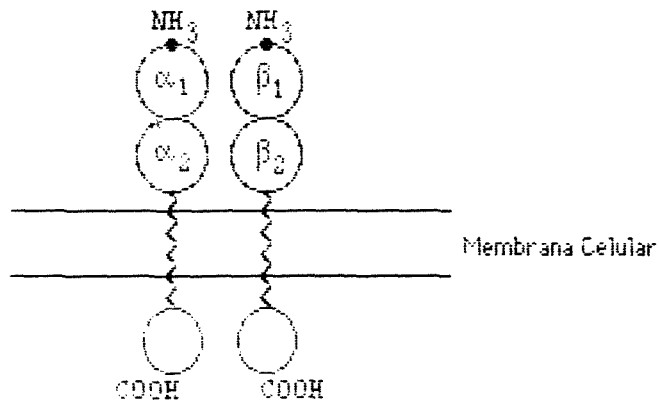


Fig. 3— Molécula da Classe II do C.M.H.

residindo o polimorfismo Dr nas cadeias do tipo β , que são responsáveis pela especificidade antigénica. A expressão das moléculas da classe II na superfície celular é inibida pelos corticosteróides e estimulada tanto “in vivo” como “in vitro” pelo interferão γ hiperimune e por certas lectinas incluindo a concanavalina A e a fito-hemaglutinina.

1.3. Biologia do Sistema HLA

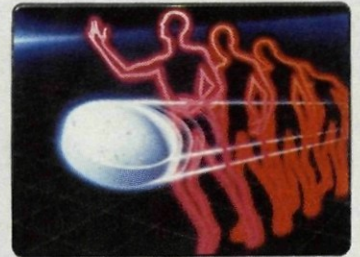
Os produtos genéticos do sistema HLA desempenham uma função primordial em todo o processo relacionado com o desencadear da resposta imune. Na sequência de uma agressão antigénica inicial, as células do tipo monócito/macrófago possuidoras de moléculas das classes I e II na superfície celular, fagocitam o agente ofensor e exibem os determinantes antigénicos estranhos e previamente processados, às células da linhagem linfocitária. Após o reconhecimento do antigénio estranho apresentado pelos monócito/macrófago juntamente com as moléculas da classe II, os linfócitos T indutores/auxiliares (Th), os linfócitos T supressores (Ts) e os linfócitos B, iniciam um processo de proliferação e de produção de anticorpos específicos pelas células B, regulado pelas células Th e Ts e que se destina à eliminação dos antigénios agressores estranhos ao organismo.

Os linfócitos T citotóxicos que não possuem receptores para as moléculas da classe II, apenas são eficazes na sua função de lise celular quando reconhecem o determinante antigénico do agente agressor apresentado pelos monócito/macrófagos na presença das moléculas da classe I.

Durante a interacção entre os monócito/macrófagos e as células T, as moléculas da classe II exercem uma influência geneticamente programada no desencadear da resposta imune. Esta influência é exercida através da selecção da porção antigénica do agente invasor, melhor apropriada para o desencadear da resposta imunológica de mediação humoral com produção de anticorpos e/ou de mediação celular com a indução de respostas celulares do tipo supressor, auxiliador ou ausência de resposta.

Os loci genéticos do C.M.H. estão intimamente implicados no desencadear e no controle das respostas imunológicas dirigidas contras os estímulos antigénicos

Profenid[®] retard



Cervicoartroses
Síndrome do
ombro doloroso

Dorsalgias
Lombalgias

Coxartroses
Contusões

Gonartroses
Entorses
Luxações

1 COMPRIMIDO POR DIA
1 embalagem = 1 mês de tratamento



Apresentação: embalagem de
30 comprimidos a 200 mg de Ketoprofeno

P.V.P. 1.898\$00 S.N.S. 380\$00

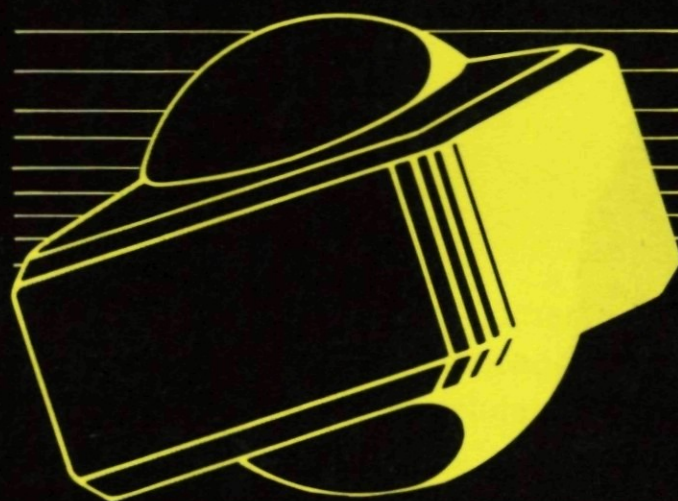


Divisão Farmacêutica Rhône-Poulenc
Laboratórios Vitória, S.A.
Venda Nova - Amadora

CONTRIBUINTE N.º 500162220 CAPITAL SOCIAL — 150 000 00\$000
REGISTADA NA CONSERVATÓRIA DO REGISTO COMERCIAL DE AMADORA SOB O N.º 43

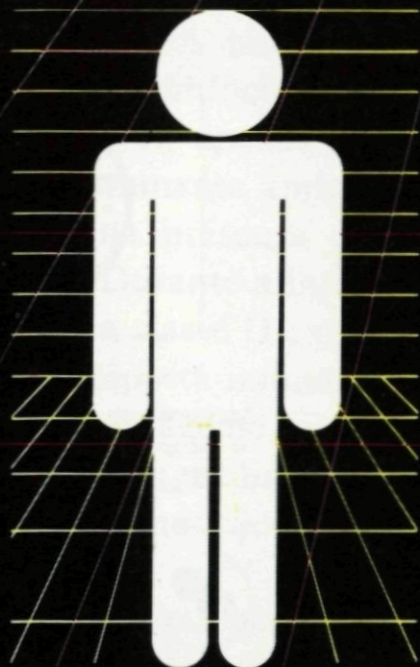
Ridaura®

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

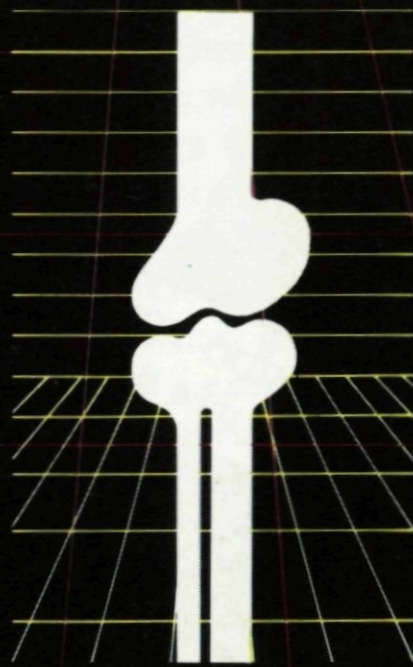


MELHORA OS PARÂMETROS

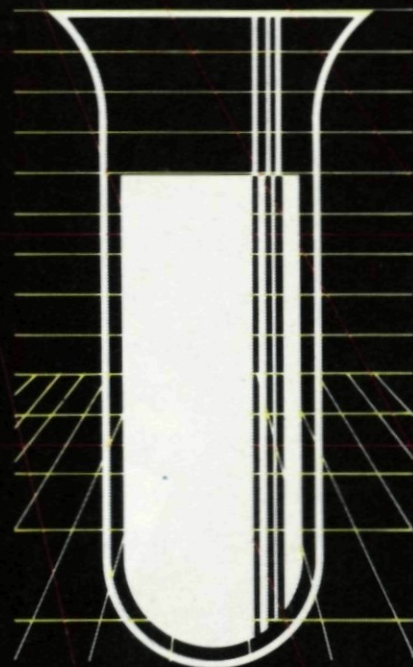
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4855\$00 (S.N.S. 2177\$50)
P.V.P. 100 comp. 6650\$00 (S.N.S. 3325\$00)

de natureza "self" ou estranhos ao organismo. Os aspectos fundamentais da actuação dos genes localizados no C.M.H. incluem a codificação dos componentes do complemento sérico C2 e C4, activadoras do factor sérico C3, o reconhecimento das células infectadas por vírus através das moléculas da classe I, e a influência exercida na produção das respostas imunológicas de natureza celular e humoral em conjugação com as moléculas da classe II.

A actuação conjunta dos mecanismos de reconhecimento e de controle da resposta imune dependente do C.M.H. associados com as imunoglobulinas homólogas, monopolizam a capacidade de resposta do organismo humano perante a maioria das solicitações antigénicas "self" e estranhas (non self) a que é submetido.

2. Associação entre o Sistema HLA e algumas Doenças Reumáticas mais frequentes

O estabelecimento de associações entre moléculas codificadas por genes do sistema HLA e determinadas doenças, resultou das investigações efectuadas em torno das respostas imunes desencadeadas contra uma grande variedade de estímulos antigénicos, que se revelou serem geneticamente determinadas e envolvendo muitos genes localizados no C.M.H. A tipagem HLA efectuada em doentes não aparentados, e em doentes geneticamente semelhantes provenientes da mesma família portadores de uma afecção comum, permitiram identificar certas associações entre numerosas doenças reumáticas e não reumáticas com antígenos do sistema HLA.

Em 1973 Brewerton e Schlosstein, evidenciaram pela primeira vez em duas séries diferentes de doentes com espondilartrite anquilosante, a existência de uma forte associação entre a doença e a presença do antígeno HLA-B27 em 95% dos doentes e em 4% a 7% na população controlo. Estes resultados que foram posteriormente confirmados por outros investigadores e unanimemente aceites, proporcionaram um extraordinário impulso de desenvolvimento e de aumento da credibilidade registados no campo da imuno-genética das doenças reumáticas, que levou em estudos subsequentes ao estabelecimento de novas associações entre os produtos genéticos codificados pelo sistema HLA com um grande número de afecções conhecidas.

Todavia, o entusiasmo não deve ser excessivo, dado que os factores genéticos conhecidos e associados a certas doenças, não devem ser exclusivamente implicados no desencadear dos estados patológicos. Existem factores genéticos ainda obscuros que participam de modo decisivo na indução de um estado de maior susceptibilidade a determinadas doenças cuja expressão clínica depende igualmente e em grande parte da actuação de estímulos ambientais ainda não totalmente esclarecidos e que poderão incluir a actuação de certas drogas, e de agentes infecciosos de natureza viral ou bacteriana.

Do mesmo modo, a associação significativa entre os antígenos da classe II ou Dr com determinadas doenças não é tão forte como a observada entre o HLA-B27 e as afecções incluídas no grupo das espondiloartropatias seronegativas. É assim possível na associação entre moléculas da classe II e certos estados patológicos, a existência no C.M.H. de um gene de susceptibilidade à doença não localizado no locus D, que possa manifestar-se em desequilíbrio de ligação estreito com outros genes do sistema HLA.

Neste contexto, os genes da região do C.M.H. que codificam os componentes do complemento sérico C2, C4 e B podem também actuar conjuntamente com os genes de susceptibilidade à doença e contribuir para o desencadear dos estados patológicos.

2.1. A Espondilartrite Anquilosante e outras Espondiloartropatias Seronegativas

Espondilartrite Anquilosante

A associação entre o HLA-B27 e a espondilartrite anquilosante (E.A.) tem sido descrita em todas as raças, sendo habitualmente notado um paralelismo entre a prevalência do antigénio nas diversas etnias com a frequência da E.A. nessas populações.

Nas populações caucásicas o HLA-B27 apresenta uma prevalência situada entre os 4% e os 8% e surge associado de modo significativo em cerca de 90% dos doentes que desenvolvem E.A.

A baixa prevalência do HLA-B27 nos indivíduos de raça negra associa-se igualmente com uma menor frequência deste antigénio, nos doentes com E.A. onde está presente em cerca de 50% dos casos.

A presença do antigénio HLA-B27 nos doentes com E.A. associa-se com uma maior frequência de episódios de uveíte anterior aguda e com uma maior incidência de espondiloartropatias seronegativas nos familiares do doente. A pesquisa do antigénio HLA-B27 não sendo fundamental na realização do diagnóstico de E.A. reveste-se de grande utilidade no estabelecimento do prognóstico e na abordagem profiláctica desta afecção.

A presença de HLA-B27 facilita o diagnóstico diferencial entre a E.A. e a hiperostose vertebral anquilosante e, sobretudo, entre a E.A. e a artrite reumatóide seronegativa, permitindo num grande número de casos ganhar um tempo precioso na afirmação do diagnóstico correcto e iniciar um tratamento precoce com resultados mais favoráveis para o doente.

Outras Espondiloartropatias Seronegativas

O Síndrome de Reiter na sua forma de apresentação clássica com envolvimento uretral, articular e conjuntival, representa a expressão clínica mais típica e completa das artrites reactivas desencadeadas na sequência de um conflito infeccioso intestinal e/ou uretral e associa-se de modo significativo com a presença do antigénio HLA-B27 em cerca de 75% dos doentes.

Durante a evolução das doenças inflamatórias crónicas intestinais incluindo a colite ulcerosa e a doença de Crohn, o aparecimento de pelvispondilite associa-se igualmente com a presença do antigénio HLA-B27 nos doentes, conferindo-lhes uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento deste tipo particular de artropatia axial.

Na psoríase não complicada de artrite tem sido demonstrada uma associação da doença com antigénios de histocompatibilidade dos loci A, B e C, nomeadamente com o HLA-A1, B13, B17 e, sobretudo, com o HLA-Cw6. Na artrite psoriática com envolvimento axial o antigénio HLA-B27, surge associado de modo

significativo estando presente entre 60% e 80% dos doentes. Nas formas de artrite psoriática com envolvimento predominantemente periférico os antígenos HLA-B27 têm sido associados com um curso clínico de doença ligeira. O antígeno HLA-Dr4 apesar de não predispor o doente para o desenvolvimento de artrite periférica parece associar-se com um maior grau de gravidade clínica surgindo sobretudo nas formas de artrite psoriática erosivas e mutilantes.

2.2. Associação HLA e Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo

Artrite Reumatóide

A presença do antígeno HLA-Dr4 em cerca de 50% a 60% dos doentes com artrite reumatóide (A.R.) seropositiva tem sido demonstrada em estudos realizados pelos diferentes investigadores em populações caucásicas, e corresponde a uma prevalência tripla da observada nos controles. O antígeno HLA-Dr4 inclui várias especificidades que se encontram agrupadas em Dr4-1, Dr4-2 e Dr4-3. O HLA-Dr4-1 constituído pelas especificidades Dw14 e Dw15 parece ser o único que se associa com a artrite reumatóide.

Apesar da controvérsia gerada em torno da associação HLA-Dr4 com formas mais graves da artrite reumatóide, os estudos efectuados parecem não confirmar esta suposição. Para a maioria dos investigadores a presença do HLA-Dr4 nos doentes não se correlaciona com um início precoce da A.R., com um quadro clínico e/ou serológico particular nem com a instalação de complicações graves nomeadamente o síndrome de Felty ou a vasculite. Viana Queiroz e outros investigadores comprovaram uma correlação estreita entre o antígeno Dr4 e os factores reumatóides IgM, o que o levou a sugerir poderem os factores reumatóides IgM e a ulterior formação de imunocomplexos ser responsável, pelo menos em parte, pelo processo inflamatório crónico.

A A.R. é uma doença multifactorial que necessita para a sua expressão clínica de pelo menos duas condições básicas, incluindo a interacção entre factores ambientais e os factores genéticos do doente. O HLA-Dr4 poderá corresponder a um dos genes conhecidos da região HLA, actuantes na intervenção multicêntrica que caracteriza esta afecção.

Na A.R. a caracterização dos antígenos HLA da classe I reveste-se de alguns aspectos com grande interesse prático. Assim, a presença nos doentes do antígeno HLA-B27 constitui um obstáculo ao emprego do levamisol, que se associa a uma elevada incidência de agranulocitose. Nos doentes com poliartrite crónica seronegativa, a presença do HLA-B27 orienta mais o diagnóstico para uma espondiloartrite seronegativa em desfavor de A.R., enquanto a presença dos antígenos HLA-Cw6, B36, B17 e B37 é bastante sugestiva de reumatismo psoriático.

Artrite Crónica Juvenil

A Artrite crónica Juvenil (ACJ) encontra-se actualmente agrupada em três categorias, de acordo com critérios clínicos e serológicos bem definidos, incluindo a forma sistémica, a forma poliarticular e a forma oligoarticular.

Enquanto a forma de ACJ de início sistémico parece ocorrer de modo independente em relação a qualquer associação com antígenos da região HLA, a forma poliarticular seropositiva parece associar-se com o antígeno HLA-Dr4 presente em cerca de 60% dos casos. Na forma oligoarticular de início na infância precoce em doentes maioritariamente do sexo feminino observa-se uma incidência elevada dos antígenos HLA-Dr5 e Drw8 que reagem de modo cruzado com o mesmo anti-soro monoespecífico, dificultando a sua individualização. Nestes doentes, o HLA-Dr5 correlaciona-se com a positividade dos anticorpos antinucleares e com o desenvolvimento de iridociclite crónica.

Na forma oligoarticular de início na infância tardia em doentes maioritariamente do sexo masculino, o envolvimento do esqueleto axial com o aparecimento de sacro-ileíte associa-se com a presença do HLA-B27 em cerca de 75% dos casos e um número elevado destes doentes evolui para a E.A.

HLA e Lupus Eritematoso Sistémico

Nos doentes com lupus eritematoso sistémico (LES) observa-se uma elevação real mas pouco intensa do antígeno HLA-B8 presente em cerca de 34% dos casos e em 20% na população de controle. Em relação à associação do LES com antígenos da classe II do C.M.H. tem sido notado nos doentes testados um aumento do antígeno HLA-Dr3 presente em cerca de 38% dos casos e em 20% nos controles. É assim possível estabelecer uma ligação entre a doença e o haplotipo B8, Dr3 através de um mecanismo que envolveria a presença de um desequilíbrio de ligação entre os dois genes respectivos.

A existência de uma correlação mais forte entre o haplotipo B8, Dr3 e certas formas de LES foi descrita por alguns investigadores. Assim, numa série de doentes com lupus cutâneo subagudo descrito por Sotteymer, o antígeno HLA-B8 estava presente em 65% dos casos e o HLA-Dr3 em 77% dos casos. Numa outra série de doentes com LES e anticorpos anti-SS-A positivos citada por Provost, o HLA-B8 e o HLA-Dr3 estavam presentes respectivamente em 75% e em 100% dos casos.

Para além dos aspectos referidos e relacionados com a presença de perturbações da imunogenética dos doentes lúpicos, merecer ser analisada a participação neste domínio dos genes do C.M.H. responsáveis pela codificação dos factores do complemento sérico designados de produtos da classe III.

Os genes C2, C4_s e C4_B responsáveis pela codificação dos factores do complemento sérico C2 e C4 situam-se na região cromossómica correspondente ao C.M.H. na vizinhança dos genes HLA. Em 80% dos doentes com LES e em 40% dos indivíduos normais, existe pelo menos um alelo nulo respeitante a C2 ou a C4, não sendo alheio a este facto a presença num número não desprezível de doentes de défices dos factores do complemento sérico C2 e C4.

Pode assim concluir-se que a carência completa ou parcial dos factores do complemento sérico C2 e C4 favorece e predispõe o indivíduo no sentido de poder contrair uma doença de natureza lúpica.

Outras Doenças do Tecido Conjuntivo

No Síndrome de Sjogren (S.S.) o haplotipo HLA-B8, Dr3 encontra-se elevado nos doentes e cada um dos respectivos antígenos tem sido detectado com uma

frequência de 50% para o B8 e de 65% para o Dr3 e em 16% dos controlos na forma primária da doença. Quando o S.S. acompanha a A.R. a frequência do haplotipo HLA-B8, Dr3 atenua-se em favor da maior prevalência do HLA-Dr4 nos doentes.

A polimiosite do adulto parece associar-se igualmente com uma maior frequência do haplotipo HLA-B8, Dr3. Em duas séries da literatura consultada, o HLA-B8 e o HLA-Dr3 foram detectados respectivamente em 50% e em 67% dos doentes e em 24% e 28% na população de controle. Ainda de acordo com estes estudos, os doentes portadores do anticorpo anti-Jo-1 apresentaram o HLA-Dr3 em 64% dos casos.

A Dermatomiosite (D.M.) do adulto parece ocorrer de modo independente em relação à associação com moléculas conhecidas das classes I e II do sistema HLA. Contudo, na D.M. juvenil, e de acordo com os estudos de Pachman e colaboradores, o haplotipo HLA-B8, Dr3 aparece em evidência, estando o B8 presente em 43% dos doentes e em 21% dos controlos, tendo o Dr3 sido identificado em 57% dos doentes e em 30% na população de controle.

As tipagens HLA respeitantes aos loci A, B, e C efectuadas em doentes com esclerose sistémica progressiva (E.S.P.) não têm revelado associação significativa entre os diferentes antígenos da classe I detectados e a doença. Os resultados de investigações recentes são mais prometedores em relação à presença dos antígenos HLA da classe II nos doentes, tendo sido detectada uma elevação do HLA-Dr5 nas formas difusas de ESP e do HLA-Dr3 no síndrome de Crest.

2.3. Arterite Temporal de Células Gigantes/Polimialgia Reumática

Na arterite temporal de células gigantes (A.T.C.G.) isolada ou associada com a polimialgia reumática (P.M.R.) e na P.M.R. isolada, a frequência do antígeno HLA-Dr4 nos doentes tem sido constatada num grande número de estudos efectuados por diferentes investigadores. Os resultados de cinco séries da literatura consultada, respeitantes a doentes com A.T.C.G. associada com P.M.R. revelaram a presença do HLA-Dr4 em cerca de 60% dos casos e em 29% dos indivíduos de controle, traduzindo uma relação estreita entre HLA e doença.

2.4. Doença de Behçet

A doença de Behçet é uma vasculite sistémica que apresenta uma predilecção especial por indivíduos oriundos do Extremo Oriente e da Bacia do Mediterrâneo e que se encontra estreitamente ligada e correlacionada com uma maior incidência do antígeno HLA-B5 observada nessas populações. O HLA-B5 apresenta uma natureza heterogénea, sendo conhecidos pelo menos três sub-componentes, incluindo o Bw51, o Bw52 e o Bw53. O HLA-Bw51 estava presente em 89% dos casos numa grande série japonesa de doença de Behçet.

Outras particularidades de importância clínica atribuídas ao antígeno HLA-B5 são a sua maior frequência no tipo completo da doença e a associação com a instalação de lesões oculares graves de uveíte posterior.

3. Conclusão

Os antígenos HLA participam na resposta imune normal e no desencadear dos fenómenos de auto-imunidade através da interacção com outros mecanismos patogénicos complexos de natureza genética e ambiental. O estudo mais aprofundado da função biológica desempenhada pelas moléculas codificadas pelos genes do C.M.H. onde se inclui o sistema HLA, permitirá uma melhor compreensão dos mecanismos actuantes nas reacções de auto-imunidade e conduzirá, sem dúvida, à descoberta de novos métodos de intervenção terapêutica mais específicos e eficazes.

4. Leituras Adicionais

- Winchester, R.J.: The Major Histocompatibility Complex "IN" Kelley, Harris, Ruddy, and Sledge. *Text-book of Rheumatology*, W.B. Saunders Company (eds), 2nd Edit., Chap. 4:36-53, 1985.
- McDevitt, H.O.: Genetic Structure and Functions of the Major Histocompatibility Complex, "IN" D.J. MacCarty Arthritis and Allied Conditions. *Text-book of Rheumatology*, Lea & Fabiger, 10th ed., Vol. 1, Chap. 24:392-404, 1985.
- Welsh, K.L., Black C.M.: The Major Histocompatibility System and its Relevance to Rheumatological Disorders. *Recent Advances in Rheumatology*, Dick, W.C., and Moll, J.M.H. (eds). Number three, Churchill Livingstone, Chap. 7:147-65, 1983.
- McDevitt, H.O.: The HLA System and its Relation to Disease, *Hosp. Pract.*, July 15 57-72, 1985.
- Viana Queiroz, M.: Sistema HLA e Doenças Reumáticas, *Acta Reumat. Portuguesa* VIII (1): 5-18, 1983.
- Viana Queiroz, M.: Artrite Reumatóide. Contribuição para o Estudo da sua etiopatogenia e clínica. Ed. do Autor, Lisboa, 1983.
- L. Seignalet, J.: *Le Groupage HLA en Rhumatologie*, ed. Masson, Paris, 1986.

CASOS CLÍNICOS**Monoartrite Crónica do Joelho***

ANA ASSUNÇÃO TEIXEIRA**, ADRIANO NETO***, GEORGETTE BANET****

RESUMO

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 59 anos de idade que ao longo de sete anos apresentou uma monoartrite do joelho direito de evolução insidiosa e de sintomatologia regional cada vez mais progressiva, que lhe provocou uma marcha lenta, cautelosa e claudicante à direita, emagrecimento e queda do estado geral.

Perante hipóteses de monoartrite infecciosa e tumor ósseo, nomeadamente, foram encetados os exames complementares, cujos dados positivos mais salientes foram: Velocidade de sedimentação e alfa-2 globulina elevadas; R. Mantoux positiva; imagens radiológicas de calcificação nos vértices pulmonares e cistrite do lobo médio; o exame anatomo-patológico da biopsia sinovial do joelho direito revelou lesões de tuberculose produtiva e caseificante e a inoculação do cobaio uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*.

Com a apresentação deste caso clínico queremos salientar o período de tempo decorrido entre o início das queixas e o diagnóstico definitivo (7 anos) e chamar a atenção para a observação pormenorizada e criteriosa da radiografia tradicional, que poderia orientar mais cedo no diagnóstico.

RÉSUMÉ

Le cas clinique présenté se rapporte à une malade de 59 ans qui durant sept ans souffre d'une monoarthrite du genou droit, évolution insidieuse et symptomatologiquement chaquefois plus progressive provoquant une marche lente, prudente et claudicante du côté droit, amaigrissement et chute de l'état général.

Devant l'hypothèse de monoarthrite infectieuse et de tumeur osseuse, des examens complémentaires sont mis en cours dont les résultats plus évidents sont: la vitesse de sédimentation globulaire accélérée et l'alpha 2 globuline élevée; R. de Mantoux positive; images radiologiques des sommets pulmonaires calcifiés et scissurité du lobe moyen; l'examen anatomopathologique de la biopsie synoviale du genou droit a révélé des lésions de tuberculose productive et caseifiante et l'inoculation du cobaye montre une souche de *Mycobacterium tuberculosis*.

Avec la présentation de ce cas clinique, nous voulons mettre en évidence la période de temps écoulée entre le commencement des plaintes et le diagnostic définitif (sept ans); l'observation minutieuse de la radiographie traditionnelle aurait pu orienter plus tôt le diagnostic.

SUMMARY

It is presented a clinical case of a 59 year-old woman, who presents during seven years an arthritis of the right knee of insidious evolution and regional symptomatology more and more progressive, which has caused her a slow, cautions and limping walk on the right side, weakness and a general deficient condition.

* Trabalho apresentado na Reunião de Inverno da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Lisboa, Fev. 1988.

** Interna do I.P.R.

*** Reumatologista do I.P.R.

**** Directora Clínica do I.P.R.

Considering the hypothesis of infectious monoarthritis versus bony tumour, there are made the complementary tests which results showed images of calcification on the pulmonary vertebrae and cystitis of the medium lobe and the damages of productive and caseated tuberculosis on the right knee.

With the presentation of this clinical case, we want to point out the period of the complaints and the definitive (seven years) and to advert to the detailed observation and discerning of the traditional X-ray (thorax and knee), which could guide earlier to diagnosis.

Mulher de 59 anos, natural de Loulé, casada, rural, residente em Almodôvar, internada no Instituto Português de Reumatologia, em Agosto de 1986, por *monoartrite do joelho direito*.

Em 1979 (sete anos antes do internamento) começou, insidiosamente a queixar-se de dores ligeiras no joelho direito, desencadeadas pela marcha prolongada, que não lhe impediam o seu trabalho habitual.

Um ano depois, devido à permanência das queixas, consultou o médico assistente e foi medicada com Vit. B₁₂ injectável, glafenina, AAS e cloromezanona, sem alívio sintomático.

Noz anos que se seguiram, refere agravamento lento e progressivo das dores, sem alívio pelos AINE (naproxen e diclofenac) e fisioterapia; até que a partir de *Outubro de 1985* as dores no joelho direito passaram a ser intensas, também nocturnas, com marcha difícil e claudicante, acompanhando-se de edema moderado, rubor e calor locais, ligeiros. Recorreu de novo ao médico assistente, que após radiografar, lhe diagnosticou "gonartroses" e a enviou ao ortopedista. Este, fez-lhe 3 infiltrações de betametasona no joelho direito, que de início aliviaram um pouco.

Em *Março de 1986*, as queixas mantinham-se, fez nova radiografia que revelou "gonartrose bilateral" e foi tentada artrocentese, que não resultou.

Em *Agosto de 1986*, recorreu ao I.P.R., onde foi internada por queixas semelhantes, embora de maior intensidade e, marcada impotência funcional.

Desde há anos que refere lombalgias baixas, ligeiras, localizadas e de carácter mecânico.

Não referia febre, adinamia, anorexia ou emagrecimento, tosse, expectoração, dor torácica, dispneia ou hemoptises. Também não referia traumatismos, adenomegalias, queixas urinárias, ginecológicas, gastro-intestinais ou dermatológicas.

Nos *antecedentes pessoais* referia, três internamentos: em 1983 por "pneumonia", em 1984 por "febre escarotuberculosa" e em 1985 por "flebite da perna direita". Ingeria esporadicamente queijo de cabra fresco. Não havia história de tuberculose pulmonar, sífilis ou diabetes mellitus. Negava contactos com doentes sofrendo de tuberculose pulmonar.

Nos *antecedentes familiares*, o pai, a mãe, a filha e o marido sempre foram saudáveis, não havendo história de tuberculose ou sífilis.

No *exame físico* era uma doente com deficiente estado geral, emagrecida, com facies angustiado. Adoptava atitude antálgica em decúbito lateral esquerdo com ligeira flexão do joelho direito. A marcha era lenta, cautelosa, claudicante à direita e com o apoio de uma canadiana.

A temp. axilar era de 36,4°C. o pulso de 80 p.p.m., rítmico e regular e a T.A. era de 100-60 mmHg. Pesava 42 Kg e media 1,58 m.

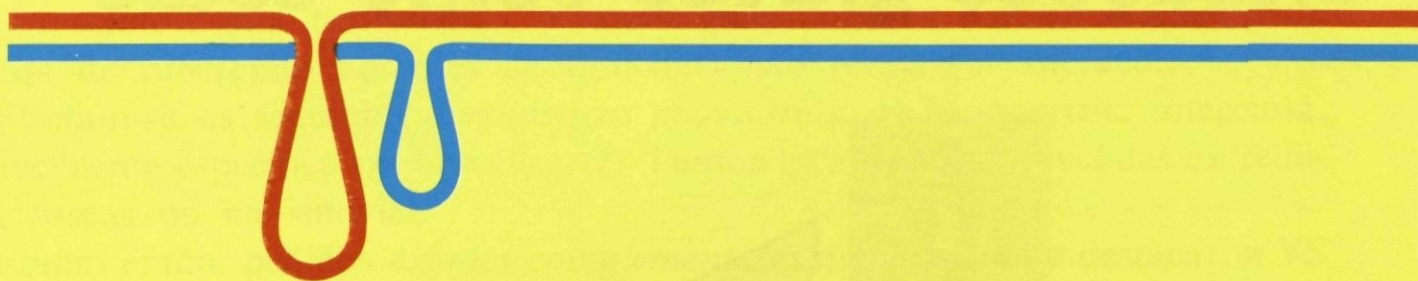
Não se palpavam adenopatias.

A cabeça, o pescoço, o tórax e abdómen não mostravam alterações.

Gastrozepina[®]

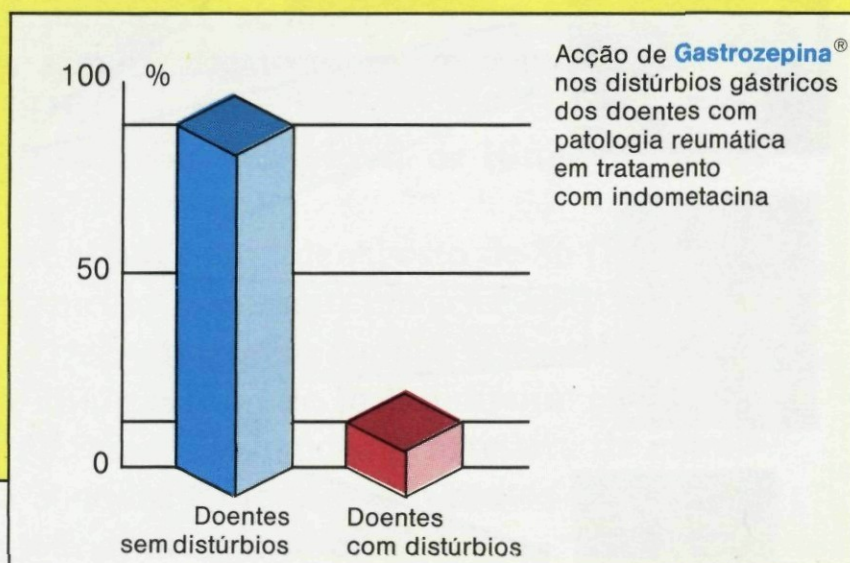
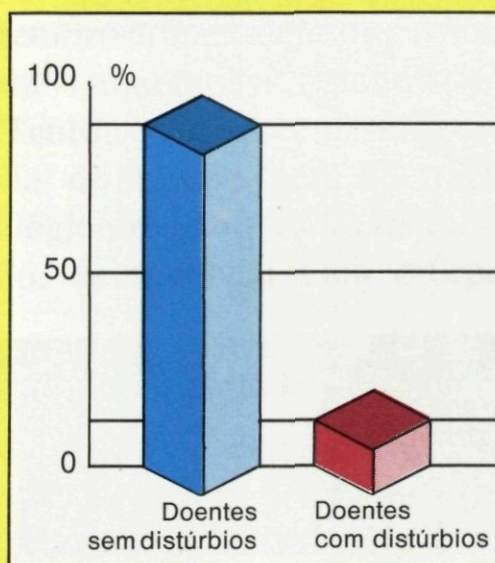
Pirenzepina

acção citoprotectora



Gastrozepina[®]

protege a mucosa gástrica dos danos provocados por agentes gastrolesivos (1)



Acção de **Gastrozepina[®]** nos distúrbios gástricos dos doentes com patologia reumática em tratamento com indometacina

Acção de **Gastrozepina[®]** nos distúrbios gástricos em doentes com patologia reumática em tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (azapropazona, fenilbultazona, ketofenilbutazona e diclofenac)

Gastrozepina[®]

reduz os distúrbios gástricos de doentes sujeitos a tratamento com anti-inflamatórios (2)

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Guslandi M. e al.: 7.º Congresso Mundial de Gastroenterologia, Lisboa
(2) Bach G. L.: Simpósio Internacional Pirenzepina, Titisce

Comprimidos: Embalagem com 20 - P.V.P. 1401\$00 (280\$00) Embalagem com 60 - P.V.P. 3572\$50 (715\$00)

Comparticipação - 80 %

Para informações mais pormenorizadas, queira consultar os nossos Serviços de Informação Médica

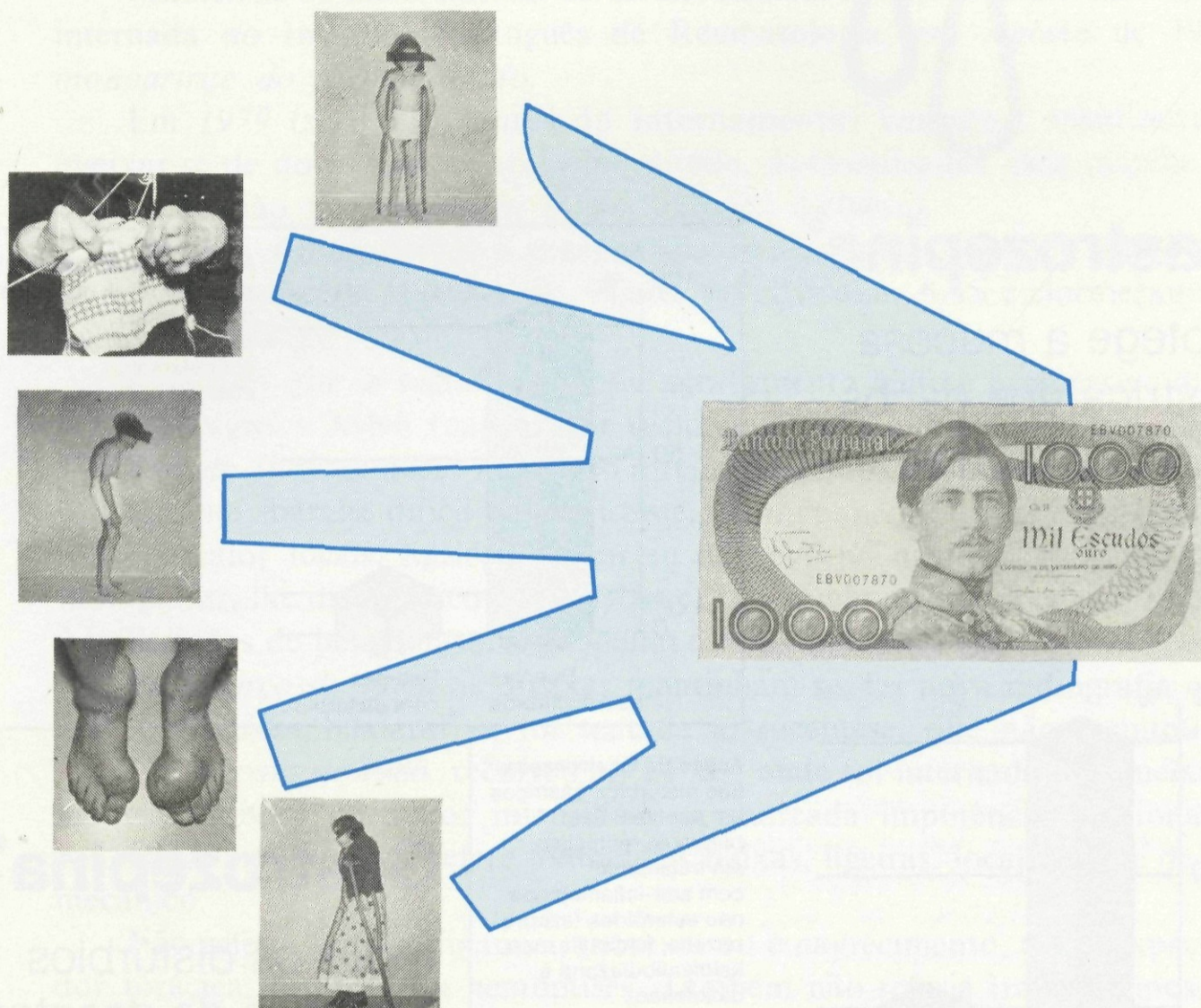
Preparado por Unifarma
sob licença de

**Boehringer
Ingelheim**



Serviços de Informação Médica:
Av. António Augusto de Aguiar, 104, 1.º - 1000 Lisboa
R. Fonseca Cardoso, 20, 1.º - 4000 Porto

**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

A palpação da ap. espinhosa da 4.^a vértebra lombar despertava dor moderada (Pd₂) e notava-se um ressalto entre a 4.^a e a 5.^a vértebra lombar.

A nádega e o membro inferior direito, apresentavam atrofia marcada das massas musculares. O joelho direito estava avermelhado, muito tumefacto e quente, a palpação era muito dolorosa, sobretudo ao nível da entrelinha interna (R₁ T₃ C₃ Pd₃) e a mobilização também muito dolorosa e limitada (Md₄ I₄ — amplitude 20°-30°).

O restante exame neurológico, o exame ginecológico e o oftalmológico (com pesquisa de tubérculos coróides de Bouchut) não revelaram alterações.

Fizeram-se os seguintes *diagnósticos provisórios*. 1) Monoartrite infecciosa, provavelmente específica ou brucélica; 2) Tumor localizado ao nível das extremidades ósseas ou na sinovial.

Foram então, pedidos *exames complementares* dos quais há a destacar, a VS de 25 mm na 1.^a hora e de 58 mm na 2.^a hora, glob. alfa₂ de 16%. O hemograma, a função hepática e renal, o TASSO e a urina não revelaram alterações e as reacções de Hudlesson, Wright e Widal foram sempre negativas, assim como a prot. C react., o RA teste, o W-Rose e o VDRL.

A reacção de Mantoux a 1/3000 UI mostrou uma pápula de 10 mm de diâmetro às 48 horas.

As teleradiografias de tórax em PA e perfil esq., de Agosto de 86 (Fig. 1A e 1B), mostram acentuação bilateral do retículo pulmonar, imagens de calcificação nos vértices e de cisurite do lobo médio. As radiografias simples dos joelhos, feitas em Março e Outubro de 86 (Fig. 2A e 2B), mostram no joelho direito: edema das partes moles, rarefacção da trabeculação óssea, diminuição progressiva da entrelinha femoro-tibial, além de erosões dos condilos femorais e dos pratos tibiais, cada vez mais marcadas, notando-se a ausência de osteofitos.

Tentou-se artrocentese do joelho direito, que não resultou e fez-se biopsia sinovial do mesmo (com libertação de aderências e lavagem) cujo exame anatómo-patológico revelou *lesões de tuberculose produtiva e caseificante* e a inoculação no coabio, desenvolveu uma estirpe de *mycobacterium tuberculosis*.



Fig. 1A — Rad. tórax PA (Ag. 86).



Fig. 1B — Rad. tórax perfil esq. (Ag. 86).



Fig. 2A — Rad. dos joelhos (Marc. 86).

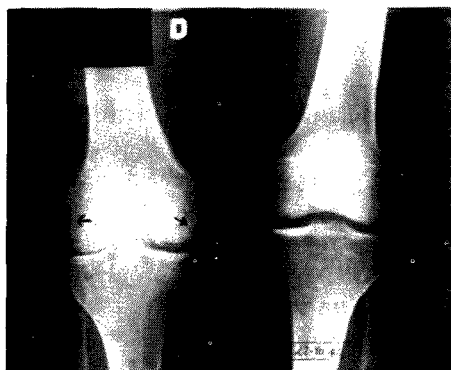


Fig. 2B — Rad. dos joelhos (Out. 86).

Feito o diagnóstico de monoartrite tuberculosa, iniciou-se o *tratamento* antibacilar com Isoniazida, Rifampicina, Etambutol e Estreptomicina, sob vigilância clínica, laboratorial, oftalmológica e audiográfica periódica.

Em Março de 87, as queixas articulares mantinham-se, pelo que se pediu a colaboração do ortopedista, que executou sinoviectomia cirúrgica do joelho direito (graves lesões, estando a cartilagem substituída por fibrose), após a qual, a doente deixou de referir dores e melhorou a amplitude articular.

Apresentou-se este caso clínico, no intuito de salientar, por um lado, o enorme período de tempo que decorreu entre o início das queixas e o diagnóstico definitivo (7 anos), que deveria ter sido suscitado mais cedo, por se tratar de uma monoartrite arrastada, numa doente que apresentava alterações pulmonares sugestivas de anterior lesão específica e a intradermoreacção de Mantoux ser positiva. Por outro lado, salientar a importância e a necessidade do exame do líquido sinovial, do exame anátomo-patológico da sinovial, associado à artroscopia, que nos permitiu a confirmação do diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Copeman's: Textbook of the rheumatic diseases. Churchill Livingstone ed., Edinborg, 1986.
2. Hilton Seda: Reumatologia. Cultura médica ed., Rio de Janeiro, 1982.
3. Kelley: Textbook of Rheumatology. W.C. Saunders Company ed., Philadelphia, 1985.
4. Rotes Querol: Reumatologia Clínica. Espax ed., Barcelona, 1983.
5. Sèze S. et Rickewaert A.: Le diagnostique en Rhumatologie. Masson ed., Paris 1978.

Reunião de Inverno de 1988 da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Lisboa, 6 de Fevereiro de 1988

A DOR EM REUMATOLOGIA

Mecanismos Fisiopatológicos da Dor	— Dr. Mário Brito
Mediadores Bioquímicos da Dor	— Prof. Martins e Silva
Medição da Dor	— Dra. Lisete Cardoso
Aspectos Psiquiátricos da Dor Crónica e seu Tratamento	— Prof. João Barreto
Novas Perspectivas do Tratamento da Dor em Reumatologia	— Prof. Lopez Vaz

Comunicações Livres

1. EPIDEMIOLOGIA E CUSTOS DAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EM PORTUGAL

A. Aroso Dias, F. Ferreira, A. Quintal, Carmo Afonso, C. Lopes Vaz e A. Lopez Vaz
(Unidade de Reumatologia do H. S. João)

Resumo

Os autores estudaram as fracturas do colo do fémur ocorridas durante um período de 4 anos (1983-1986), numa região do distrito do Porto, com cerca de um milhão e cem mil habitantes.

Todas as fracturas foram analisadas segundo a sua repartição por faixas etárias, por sexos e pelo padrão fracturário, tendo-se também procedido à avaliação dos custos socio-económicos e da mortalidade que implicaram.

O número total de fracturas foi de 1 208 e a incidência média anual, na população com mais de 50 anos, foi de 109,4 fracturas por 100 000 habitantes, com uma razão mulher/homem de 1,53.

As fracturas transtrocantéricas constituíram o padrão mais frequente (49,9%) e a sua proporção aumentava com a idade.

O tempo médio de internamento hospitalar foi de 29 dias e como a diária hospitalar por doente foi em 1986 de 7 600\$00, podemos estimar que o número total de fracturas osteoporóticas do colo do fémur previstas nesse ano em Portugal (2 685), tenham custado ao país cerca de seiscentos mil contos (custos hospitalares, apenas).

As fracturas do colo do fémur determinaram a ocupação de 17,5% das 120 camas do principal departamento de Ortopedia-Traumatologia incluído neste estudo.

A taxa de mortalidade, durante a hospitalização, foi de 11,3% nos doentes tratados por métodos conservadores e de 9,4% nos operados.

A osteoporose constitui assim um grave problema de saúde pública em Portugal e a sua prevenção eficaz poderia evitar, anualmente, a morte de 860 doentes e a incapacidade, maior ou menor, de mais de 1 400 cidadãos. O Estado poderia ainda economizar cerca de 1 milhão de contos por ano em despesas relativas apenas à hospitalização e aos cuidados médicos e de reabilitação funcional, após a alta hospitalar, dos doentes com fracturas osteoporóticas da anca.

2. PROJECTO CINDI E REUMATOLOGIA

J. Canas da Silva, Jaime Branco, M. Viana de Queiroz e Fernando de Pádua (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

O Programa Cindi é um programa integrado de prevenção da doença e promoção da Saúde na Comunidade, constituindo um projecto de monitorização conjunta de doenças cardiovasculares, oncológicas, diabetes, acidentes (rodoviários, de trabalho e domésticos), doenças mentais, algumas doenças reumáticas e doenças oculares. É conhecido o facto de um conjunto de factores de risco serem comuns a este conjunto de situações (por exemplo: o tabagismo, os erros alimentares, o alcoolismo, a inactividade física e certos factores bio-psico-sociais), pelo que uma intervenção coordenada se revelará de particular interesse. Os objectivos actuais do programa no campo das doenças reumáticas visam calcular a prevalência de certas doenças reumáticas na população portuguesa, conhecer a incidência de factores de risco nomeadamente da osteoartrose e da osteoporose e promover uma intervenção coordenada. A área piloto envolvida foi a do Distrito de Setúbal, por possuir concelhos com tipos populacionais muito diferentes: Sesimbra (pescadores), Palmela (rurais), Barreiro (operários) e Setúbal (urbanos). Serão feitas 3000 entrevistas clínicas, e a cargo dos reumatologistas está a execução de um inquérito de factores de risco da osteoporose e da osteoartrose, e um exame objectivo reumatológico do conjunto da população estudada. O inquérito comporta ainda a realização de uma entrevista a recolha de outros dados clínicos, a determinação de parâmetros antropométricos, a medição da pressão arterial, o doseamento do colesterol e do HDL-colesterol, da glicemia e do tiocianato e a execução de ECG. A execução do programa previsto ao longo de 15 anos representa o maior esforço da intervenção prolongada e coordenada da Comunidade na área das Doenças crónicas não transmissíveis (DCNT) até hoje planeado em Portugal.

3. DETERMINAÇÃO DOS ANTIGÉNIOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE DA CLASSE I (HLA A, B, C) E DA CLASSE II (HLA DR) NA ARTRITE PSORIÁTICA

Luís Gaião, J. Espírito Santo, Mário Rodrigues, C. Miranda Rosa, Teresa Paramés e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Determinámos os antigénios (ags) de histocompatibilidade classe I (HLA A, B, C) e classe II (HLA DR) em 47 doentes com artrite psoriática da Consulta de Reumatologia do H.S.M.

29 doentes (61,7%) eram do sexo masculino e 18 (39,3%) do sexo feminino. A duração média da doença, as idades dos doentes e a idade do início da doença eram, respectivamente, de 11,4, 49,8 e 38,3 anos.

Em relação aos subgrupos de Moll e Wright havia 33 doentes (70,2%) com a forma oligoarticular assimétrica; 7 (14,9%) com a forma simile espondilite anquilosante; 4 (8,5%) com a forma simile artrite reumatóide; 2 (4,3%) com a forma clássica de compromisso predominante das interfalângicas distais e, apenas, um único doente com artrite mutilante (2,1%).

Foi utilizada para comparação uma população controlo de 66 dadores saudáveis do Centro de Histocompatibilidade de Lisboa.

Em 46 doentes determinaram-se os ags de classe I e em 26 os ags de classe II.

Na classe I os ags mais frequentes foram o ag. A2 encontrado em 56,5% dos doentes e em 43,9% da população controlo; o ag. A1 em 36,9% vs 21,2%; o ag. A3 em 19,5% vs 12,5%; o ag. B17 em 21,5% vs 7,6%; o ag. B27 em 15,2% vs 6,1%; o ag. B14 em 15,2% vs 10,6%.

Em relação à classe II os ags mais frequentes foram o DR1 38,4% vs 30,3% e o DR4 10,8% vs 10,6%.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência dos ags dos locis A, B, C e DR nas duas populações, embora alguns dos antigénios classicamente associados à artrite psoriática na população caucásia (B17, B27) fossem mais frequentes na artrite psoriática.

Este trabalho é preliminar e vai prosseguir com a determinação dos antigénios HLA, A, B, C e DR em maior número de doentes.

4. ALTERAÇÕES HEMORREOLÓGICAS NAS CONECTIVITES

J. Teixeira da Costa, J. Pereira da Silva, J. Melo Gomes, A. Alves de Matos, Luís Cardoso, A. I. Santos, C. Moreira, M. Viana de Queiroz e J. Martins e Silva (Núcleo de Reumatologia H. S. Maria e Inst. Bioquímica F.M.L.)

No L.E.S. e no S. Sjogren Primário as complicações vasculares são frequentes. Trabalhos anteriores referiram a presença de hiperviscosidade sanguínea e plasmática num pequeno número de doentes com L.E.S. formulando a hipótese desta hiperviscosidade desempenhar um papel na patogenia das complicações vasculares da doença.

Por outro lado alguns A.A. detectaram uma elevada viscosidade plasmática (V.P.) e diminuída deformabilidade eritrocitária na Artrite Reumatóide (A.R.) do adulto e hiperviscosidade sérica em alguns doentes com A.R. Juvenil.

Estes factos levaram-nos a realizar um estudo controlado, em 25 doentes com L.E.S., 14 doentes com S. Sjogren Primário e 15 doentes com Artrite Crónica Juvenil (forma de início sistémica), dos seguintes parâmetros hemorreológicos: V.P., filtrabilidade eritrocitária, agregação eritrocitária, hemoglobina (Hb) hematócrito (Ht), V.S., fibrinogénio (Fb), α 1-antitripsina (α 1-AT), α 2 macroglobulina (α 2-M) e P.C.R.

No grupo total de doentes com L.E.S. não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos controlos, para os vários parâmetros hemorreológicos estudados; a ausência de uma V.P. significativamente elevada

neste grupo, estava, provavelmente relacionada com o estado de inactividade da doença em 22 dos 25 casos estudados.

Contudo no grupo de doentes com L.E.S. o fenómeno de Raynaud, a V.P. encontrava-se elevada, sugerindo um possível papel desta alteração hemorreológica na patogenia daquele fenómeno no L.E.S.

Nos doentes com S. Sjogren Primário foram detectadas, como únicas anomalias hemorreológicas significativas, uma elevação de V.P. e uma diminuição do Ht e da Hb.

Futuros estudos, contemplando um maior número de casos de L.E.S. e S. Sjogren, incluindo mais doentes em fase activa e permitindo comparar entre si subgrupos com e sem manifestações vasculares, são necessários nestas duas doenças.

No grupo total de doentes com A.C. J. sistémica não foram encontradas alterações hemorreológicas com significado estatístico.

O grupo de doentes em fase activa apresentava níveis elevados de α 1-AT e P.C.R. e valores diminuídos de Hb e Ht, alterações estas atribuíveis à exacerbação do processo inflamatório. Futuros estudos poderão esclarecer se a ausência de elevação da V.P. na Doença de Still e em particular no grupo com doença activa, será atribuível à falta de elevação significativa dos níveis de Fb, à diminuição dos níveis de α 2-M constatada no grupo com doença activa e à ausência de factores reumatóides IgM.

5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Viviana Tavares, Teresa Paramés e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Foram estudados 50 doentes com L.E.S. para determinar a prevalência de anticorpos antifosfolípidos (VDRL e anticoagulante lúpico) e manifestações clínicas associadas. A idade média dos doentes foi 36 anos, com uma duração média de doença de 7,2 anos. O anticoagulante lúpico e o VDRL foram positivos em 10 (20%) e 7 (14%) doentes, respectivamente.

Dos doentes observados 5 (10%) tinham sofrido um episódio de trombose arterial ou venosa, e 20% (10 doentes) referiam uma história de abortos de repetição (2 ou mais). Outras manifestações clínico-laboratoriais encontradas foram: livedo reticularis (16%), trombocitopénia (10%), coreia (4%), enxaqueca (2%) e teste de Coombs directo positivo (13%). Dos dez doentes com anticoagulante lúpico positivo. Sete (70%) apresentavam uma complicação "major" associada (trombose ou aborto recorrente), sendo possível concluir que representariam um síndrome dos anticorpos antifosfolípidos de acordo com os critérios recentemente propostos. Os resultados encontrados demonstram a importância da necessidade de determinação dos anticorpos antifosfolípidos nos doentes com conectivites.

6. ESTUDO DA FUNÇÃO TESTICULAR EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Jaime C. Branco, Viviana Tavares, Lourdes Alvoeiro, Mário Rui Mascarenhas, Alberto Galvão-Teles, M. Viana Queiroz (Núcleo de Reumatologia e de Endocrinologia do H. S. Maria)

Estudaram-se 26 doentes do sexo masculino com Artrite Reumatóide (A.R.) clássica ou definida, com idade média de $55,07 \times 11,57$ anos e com uma duração média da doença de $9,3 \pm 6,8$ anos. Todos os doentes foram submetidos a um exame clínico, reumatológico e endocrinológico, e a um protocolo laboratorial que incluiu a determinação das gonadotrofinas (LH e FSH) e prolactina, quer dos valores basais quer dos valores aos 30, 60 e 90 minutos após estimulação respectivamente com LHRH e TRH. Dosearam-se ainda os valores séricos de testosterona total, testosterona livre, SHBG e 17β -estradiol. Os doentes foram divididos em grupos segundo a idade, a existência ou não de terapêutica com corticóides, a actividade da doença e a presença ou ausência de alterações sexuais. Estes grupos de doentes foram comparados entre si e com um grupo de controlo constituído por 26 indivíduos, saudáveis e com idade semelhante ($54,27 \pm 10,78$ anos).

As alterações sexuais foram mais frequentes nos doentes com A.R. activa, nos mais idosos e nos que estava submetidos a corticoterapia. A A.R. não inibiu a função testicular e a actividade da doença não se relacionou com alterações da testosterona total que se apresentou significativamente mais elevada na população mais jovem ($p=0,005$). A corticoterapia nos doentes com idade inferior a 55 anos não interferiu com a produção de testosterona total. O estudo dos valores das gonadotrofinas parece indicar a existência de uma disfunção hipotalâmica. Estes resultados apontam para a necessidade de execução de estudos mais aprofundados sobre a atmosfera hormonal e a função sexual em doentes com doenças do tecido conjuntivo.

7. UM CASO CLÍNICO DE MONOARTRITE CRÓNICA DO JOELHO

Ana Teixeira, Adriano Neto e Georgette Banet (Instituto Português de Reumatologia)

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 59 anos de idade que ao longo de sete anos apresentou uma monoartrite do joelho direito de evolução insidiosa e de sintomatologia regional cada vez mais progressiva, que lhe provocou uma marcha lenta, cautelosa e claudicante à direita, emagrecimento e queda do estado geral.

Perante hipóteses de monoartrite infecciosa e tumor ósseo, nomeadamente, foram encetados os exames complementares, cujos dados positivos mais salientes foram: Velocidade de sedimentação e alfa-2 globulina elevadas; R. Mantoux positiva; imagens radiológicas de calcificação nos vértices pulmonares e cistrite do lobo médio; o exame anátomo-patológico da biopsia sinovial do joelho direito revelou lesões de tuberculose produtiva e caseificante e a inoculação do cobaio uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*.

Com a apresentação deste caso clínico queremos salientar o período de tempo decorrido entre o início das queixas e o diagnóstico definitivo (7 anos) e chamar a atenção para a observação pormenorizada e criteriosa da radiografia tradicional, que poderia orientar mais cedo no diagnóstico.

8. ARTRITE TUBERCULOSA DO JOELHO

A. Quintal, C. Maia, D. Araújo, G. Pinheiro, M. Dias, S. Freitas, A. Lopez Vaz (Unidade de Reumatologia do H. S. João)

Os autores descrevem um caso de monoartrite tuberculosa do joelho com início cerca de oito meses antes do diagnóstico de tuberculose pulmonar activa.

As queixas articulares iniciaram-se de forma aguda, em ausência de traumatismo desencadeante, sendo o doente submetido a terapêutica sintomática com AINE e corticóides (por via parentérica e intra-articular), mantendo no entanto *fundo doloroso permanente, devido à persistência da sintomatologia foi internado para esclarecimento da situação clínica.*

Durante o internamento, registou-se uma intercorrência respiratória caracterizada por tosse com expectoração ferruginosa e hipertermia associadas a alterações radiográficas que levaram ulteriormente ao diagnóstico de tuberculose pulmonar.

O exame histológico da membrana sinovial revelou a presença de granulomas epitelióides com células gigantes de tipo Langhans.

O diagnóstico de tuberculose articular e pulmonar foi confirmado pela presença de *mycobacterium tuberculosis* no exame cultural em meio Lowenstein nos retalhos de membrana sinovial e na expectoração.

9. GOTA ÚRICA E FACTORES DE RISCO CORONÁRIO

A. Alves de Matos, J. A. Melo Gomes, J. Espírito Santo, J. A. Pereira da Silva e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

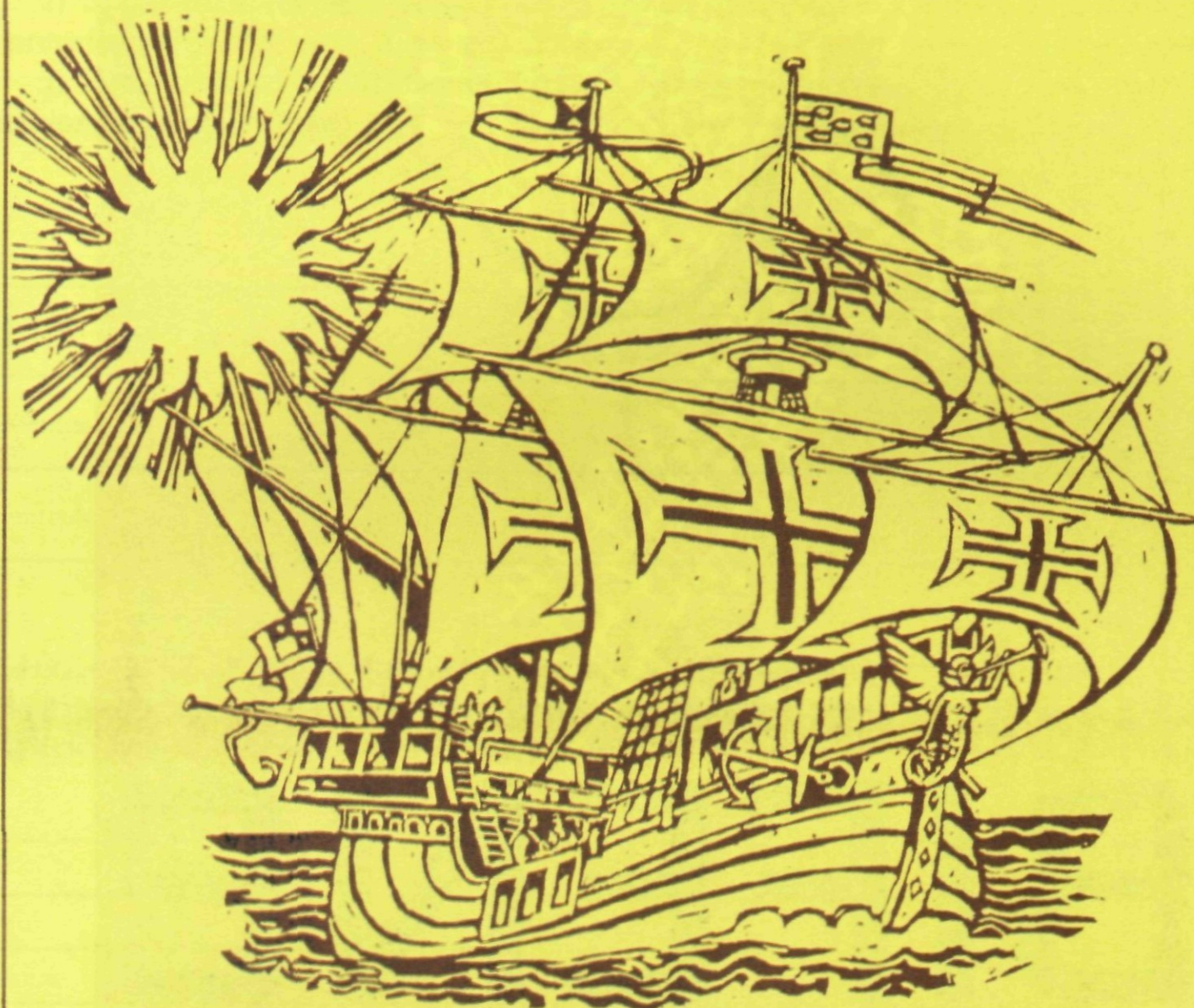
A associação da hiperuricemia (HU) e doença coronária (DC) foi descrita pela primeira vez em 1951 por Gerther¹. Todavia, trabalhos posteriores revelaram resultados controversos e contraditórios quanto à relação directa entre estas 2 entidades, já que nos estudos efectuados se intrometiam outros factores de risco coronário, classicamente associados à HU: hipertensão arterial, excesso ponderal, dislipidemias².

Sendo a gota úrica uma das consequências clínicas mais frequentes da HU, estudámos a presença de factores de risco coronário numa população de 100 doentes gotosos e numa outra de 34 doentes com patologia degenerativa e abarticular registando em ambas a presença de DC clínica. Os métodos estatísticos utilizados no estudo foram o *t* de Student e o χ^2 . As populações não diferiam quanto à idade e ao sexo. (Quadro I).

Verificámos que os gotosos eram mais obesos, tinham maiores tensões sistólica e diastólica e maiores níveis de triglicéridos do que os controlos. Não diferiam significativamente dos controlos quanto à altura, glicemia e colesterolemia (Quadro II), nem quanto ao número de fumadores (Quadro I).

A prevalência de DC clínica (presença de história típica de angor e/ou enfarte miocárdio) não deferiu significativamente nas duas populações estudadas (Quadro I).

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 reumatóide, osteoartrite e outras manifestações reumáticas, tais como espondilite anquilosante, doença de Still, reumatismo muscular, lombalgias, prolapso 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.

The Boots Company, PLC-Nottingham-Inglaterra International Division

PARACÉLSIA indústria farmacêutica SA Porto



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

Conclusões

1) A população de gotosos que estudámos apresenta um maior número de factores de risco coronário do que a população controlo, sendo esses factores a obesidade e a hipertensão arterial.

2) Sob o ponto de vista clínico não existiram diferenças significadoras quanto à prevalência de DC nas duas populações.

3) Para melhor esclarecimento desta situação, serão necessários estudos prospectivos de longa duração.

QUADRO I

	Idade (Anos)		Fumad.	Não Fumad.	DC	S DC
Doentes	53.2 ± 11,4	96	18	56	4	77
Controlos	54.5 ± 13,0	32	7	27	3	31
p	NS (t)		NS (χ^2)			Ns (χ^2)

QUADRO II

	Gotosos	Controlos	t	p
Peso	78.8 ± 11,3	73.0 ± 8,6	2,5	0,01
Altura	166.4 ± 6,7	166.4 ± 5,7	0,03	NS
Tensão sistólica	154,8 ± 28,4	134,6 ± 16,2	3,9	< 0,0001
Tensão diastólica	94,4 ± 16,2	83,7 ± 10,4	3,5	0,001
Glicemia	94,8 ± 27,1	106,7 ± 42,0	1,6	NS
Colesterol	219 ± 62,8	206,5 ± 45,4	1,0	NS
Triglicéridos	230,8 ± 192	111,5 ± 38,3	3,5	0,001
Ácido úrico	8,5 ± 1,9	5,1 ± 0,9	9,5	< 0,0001

REFERÊNCIAS:

- Gerther MM, Garn SM e Levine SA. Serum uric acid in relation age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann. Int. Med.* 34: 1421, 1951.
- Myers AR, Epstein FM, Dodge e col. The relation ship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am. J. Med.* 45: 520, 1968.

10. MANIFESTAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES DAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

J. Melo Gomes (Unidade de Reumatologia do Hospital Militar Principal)

11. "OSTEOMALÁCIA E DOENÇA CELÍACA DO ADULTO"

Rui Leitão, J. Melo Gomes, J. Canas da Silva e M. Viana Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H.S. Maria)

Descrevemos um caso de osteomalácia secundária a uma doença celíaca do adulto, de evolução subclínica diagnosticada por biopsia jejunal.

A forma de apresentação da osteomalácia caracterizou-se por intensas mialgias da coxa e dores ósseas ao nível da coluna lombo-sagrada e bacia, manifestações que no seu conjunto limitavam fortemente a marcha que apenas era possível com apoio. O Rx da bacia mostrava zonas de Looser-Milkman ao nível dos ramos ísquio-púbico e ilíaco esquerdos.

A doente apresentava nos seus antecedentes uma anemia persistente desde os 17 anos de idade, nunca caracterizada etiologicamente, e que era controlada com uma transfusão sanguínea anual.

Após o início da terapêutica com vitamina D, ferro parentérico, dieta sem glúten e medidas fisiátricas, verificou-se uma excelente resposta clínica, com desaparecimento das mialgias e das dores ósseas e retoma progressiva da marcha. Laboratorialmente, constatou-se uma progressiva normalização da fosfatase alcalina sérica e dos valores do cálcio e fósforo séricos e urinários. Radiologicamente, verificou-se um desaparecimento das zonas de Looser-Milkman, e a biopsia jejunal, repetida 6 meses após o início da terapêutica, demonstrou um desaparecimento completo das anomalias histológicas características da doença celíaca.

Este caso alerta para a possibilidade de uma anemia de causa não esclarecida ou uma osteomalácia, poderem ser sinais isolados de uma doença celíaca do adulto, evoluindo sem quaisquer manifestações do foro gastro-intestinal. Por outro lado, a associação clínica de mialgias das coxas e dores ósseas da bacia, causando limitação da capacidade para a marcha, deve sempre levantar a suspeita de um quadro de osteomalácia.

12. ARTRITE REUMATÓIDE E AMILOIDOSE

Guilherme Figueiredo, José Carlos Romeu, C. Miranda Rosa, J. Bravo Pimentão, J. Teixeira da Costa e M. Viana Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Os autores fazem um trabalho de revisão clínica envolvendo 425 doentes com Artrite Reumatóide (A.R.), seguida na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, entre 1979 e 1987, com o objectivo de determinarem a prevalência da Amiloidose secundária.

Dezassete (17) dos 425 doentes apresentavam evidência clínica e histopatológica de deposição de substância amilóide, a que corresponde uma prevalência de 4%. O diagnóstico de Amiloidose Secundária (A.S.) foi feito em todos os doentes, "in vivo".

Do ponto de vista clínico, uma percentagem significativa de doentes apresentava A.R. clássica, de longa evolução (= 11,6 a.) com várias manifestações extra-articulares e compromisso funcional importante.

De entre as manifestações extra-articulares, o Síndrome de Sjogren esteve presente em 9 dos 17 doentes, associando-se aos quadros clínicos mais graves.

A hepatomegalia, as alterações pulmonares e as neuropatias periféricas, surgiram num número significativo de doentes.

A nefropatia, encontrou-se em 12 doentes, manifestando-se por um Síndrome Nefrótico (S.N.) em oito e por Insuficiência Renal Crónica (I.R.C.) também em oito, doentes, seis doentes com S.N. apresentavam graus variáveis de I.R.

A miocardiopatia associada à Amiloidose esteve presente em apenas um doente.

O diagnóstico foi feito pela evidência de substância amilóide na gordura abdominal, em 7 doentes, na mucosa rectal em 5 doentes, no rim, em 5 doentes e, no fígado, em apenas 1 doente.

A biopsia da gordura abdominal revelou-se um teste muito sensível no diagnóstico da Amiloidose complicando a A.R.

Dois doentes faleceram alguns meses após o diagnóstico com complicações atribuíveis à A.S.

13. MOTILIDADE DO ESÓFAGO EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

A. Carvalhinhos, A. Freire, J. Veloso, J. Freitas, A. Pinto Correia, L. Novais, J. Pinto Correia, C. Miranda Rosa e M. Viana de Queiroz (Serviço de Gastroenterologia e Núcleo de Reumatologia do H. S. Maria)

Os autores apresentam os resultados de um estudo prospectivo das perturbações da motilidade esofágica detectadas manometricamente numa população de 24 doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide (A.R.) clássica, e definida segundo os critérios da A.R.A.

Com este estudo pretenderam determinar a prevalência das perturbações da motilidade esofágica em doentes com A.R. e detectar a existência de eventuais correlações entre parâmetros clínicos nos doentes. Dos 24 doentes estudados, 21 eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino com uma idade média de $49 \pm 15,3$ anos, e com uma duração média da A.R. de $8,6 \pm 5,2$ anos. Foram excluídos deste estudo os doentes com A.R. portadores de amiloidose, de Síndrome de Sjogren secundário e de diabetes. 19 (80%) dos 24 doentes estudados referiam uma ou mais queixas esofágicas, incluindo disfagia, pirose, dor retroesternal e regurgitação.

A manometria esofágica revelou a presença de alterações do tonus do esfíncter esofágico inferior (E.E.I.) em repouso e/ou aumento da amplitude e da duração das ondas de contracção do corpo esofágico em 14 (58,3%) dos 24 doentes estudados.

As lesões detectadas nos 14 doentes foram agrupadas por ordem de frequência em E.E.I. hipertensivo com peristalse normal em 6 casos, perturbações inespecíficas da motilidade do corpo em 4 casos, E.E.I. hipertensivo com perturbações inespecíficas de motilidade do corpo em 2 casos, aperistalse dos 2/3 inferiores do esófago em 1 caso e E.E.I. hipotensivo em 1 caso.

Os resultados deste estudo sugeriram as seguintes conclusões:

1. Nos doentes com A.R. são frequentes as perturbações da motilidade do esófago;
2. Ausência de correlação entre a presença de lesão esofágica e parâmetros clínicos (idade dos doentes, queixas esofágicas, fenómeno de Raynaud) ou laboratoriais (factores reumatóides IgM, imunocomplexos circulantes, anticorpos antinucleares) detectados nos doentes;
3. As perturbações da motilidade esofágica não têm padrão específico registando-se contudo em 11 dos 14 doentes (78,5%) com manometria anormal a presença de alterações do tipo espástico.

14. DOENÇA DE STILL DO ADULTO

J. C. Romeu, Viviana Tavares e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santa Maria — Lisboa)

A Doença de Still do Adulto, correspondendo ao início na idade adulta da forma de apresentação sistémica (Doença de Still) da Artrite Crónica Juvenil, é uma entidade rara sobre a qual os Autores não conhecem nenhuma publicação na literatura médica portuguesa. O seu diagnóstico deve ser evocado perante uma doença sistémica caracterizada por febre alta ($> 39^{\circ}$) intermitente, acompanhada de exantema evanescente característico e artrite, na presença ou não de outras manifestações comuns (hepato-esplenomegalia, adenomegalias, pleuro-pericardite). Sendo uma entidade sem marcadores biológicos específicos, requer sempre a exclusão de outras patologias.

Os Autores descrevem o caso clínico de uma mulher de raça branca, de 46 anos de idade, com febre alta intermitente, exantema evanescente, poliartrite, hepato-esplenomegalia e adenopatias generalizadas. Apresentam-se os resultados dos exames auxiliares de diagnóstico que revelaram anemia normocítica normocrónica, leucocitose com neutrofilia, elevação dos valores das proteínas de fase aguda, da velocidade de sedimentação e das transaminases e ainda derrames pleural e pericárdico e alterações radiológicas envolvendo as articulações do carpo e carpo-metacarpícos.

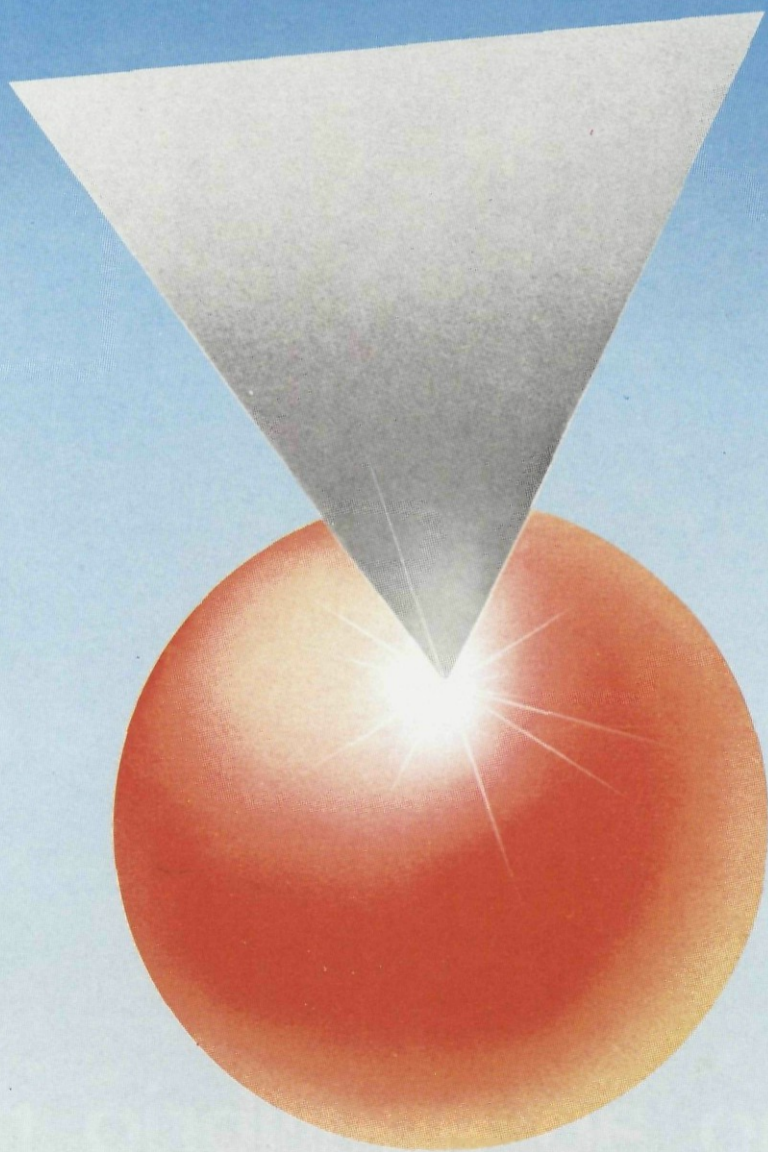
São descritos os estudos efectuados para excluir outras patologias, designadamente exames bacteriológicos, serológicos, auto-anticorpos, mielograma e biopsias ganglionar e hepática.

Finalmente refere-se a evolução clínica e laboratorial com a terapêutica instituída.

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



O retorno ao equilíbrio natural

Lexotan
bromazepam

Actividade e equilíbrio

- Acção ansiolítica específica comprovada
- Melhoria do humor depressivo
- Rápido início de acção
- Efeito constante
- Flexibilidade posológica
- Boa tolerância

Informação completa sobre composição, indicações, contra-indicações, efeitos secundários, posologia e precauções será fornecida a pedido.

P.V.P. - Comp. a 1,5 mg, 30: 275\$00. Comp. a 3 mg, 30: 312\$00

Comp. a 12 mg, 30: 815\$00. Participação 50%

Lexotan e marca registada



Roche Farmacêutica Química, Lda. Apartado 2549 - 1113 Lisboa Codex

Capital Social Esc. 218.000.000\$00. Contribuinte 500.233.810. Cons. Reg. Com. Lisboa N.º 45849

15. ENVOLVIMENTO CARDÍACO EM 50 DOENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

J. A. Pereira da Silva, Ana Prudêncio, Alves de Matos, Mário Lopes e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Com o intuito de investigarmos o envolvimento cardíaco no Lupus Eritematoso Sistémico (LES) estudámos 50 doentes diagnosticados segundo os critérios da ARA. 43 eram do sexo feminino e 7 do masculino, com idades compreendidas entre os 10 e os 70 anos (média 32) e uma duração da doença entre os 8 meses e os 17 anos (média 4 anos). O envolvimento cardíaco foi avaliado por história clínica, exame objectivo, Rx tórax, ECG e ecocardiograma do Modo-M. A principal manifestação clínica encontrada foi a Pericardite que ocorreu em 14 doentes (28%). A hipertensão arterial (H.T.A.) surgiu em 21 doentes (42%).

Aquando da 1.^a observação existia envolvimento pericárdico determinado por ECO em 24 doentes, 17 dos quais assintomáticos.

Detectaram-se alterações valvulares em 5 doentes (2 espessamentos valvulares, 2 prolapso de válvula mitral e 1 doente com vegetações). A fracção de encurtamento era normal em todos os doentes.

Os doentes com Pericardite tiveram maior incidência de lesão renal e do SNC. Este facto sugere que a Pericardite pode constituir um marcador clínico de um subgrupo de L.E.S. mais grave e com pior prognóstico.

16. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM ACIDOSE TUBULAR RENAL E NEFROCALCINOSE

Armando Malcata, J. Pereira da Silva, Ana Correia, J. Canas da Silva e M. Viana Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Apresentaram-se dois casos clínicos, de duas doentes com L.E.S., nas quais se identificou a rara associação, com nefrocalcinose e acidose tubular renal.

A.P.L. de vinte cinco anos, com L.E.S. iniciado aos quinze anos. Na sequência de cólica renal, a investigação diagnóstica realizada, permitiu constatar a existência de nefrocalcinose, relacionada com a acidose tubular renal, (A.T.R.) que existia, e se comprovou ser do tipo I (distal).

E.F.C. de quarenta anos de idade, com L.E.S. iniciado aos 35 anos. Internada para avaliação diagnóstica, identificou-se Síndrome de Sjogren associado a L.E.S. As investigações efectuadas permitiram reconhecer a existência de nefrocalcinose e acidose tubular renal. As múltiplas intercorrências surgidas durante o internamento (nomeadamente as infecciosas, nosocomiais e oportunistas), e o envolvimento renal, com insuficiência renal moderada, não nos permitiram, ainda, o estabelecimento, preciso, do tipo de A.T.R. presente neste segundo caso.

17. SÉPSIS EM DOENTES COM L.E.S.

J. Canas da Silva, J. Teixeira da Costa, A. Alves de Matos, J. C. Romeu, J. Pereira da Silva, A. Malcata e M. Viana de Queiroz (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria)

Apresentam-se 5 casos clínicos de sépsis e morte em doentes com L.E.S. internados no Núcleo de Reumatologia do Serviço de Med. IV do H. Santa Maria. A sépsis em doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é actualmente a mais importante causa de morte nestes doentes. Propõem-se um conjunto de medidas que podem reduzir o número e eventualmente a gravidade das infecções, e que passam por uma criteriosa utilização dos fármacos com acção imunossupressora e o diagnóstico precoce e "agressivo" das infecções e seu tratamento imediato. Preconiza-se um protocolo de investigação clínica e uma administração padronizada de fármacos antibacterianos sempre que uma etiologia não seja determinada. A nossa experiência sugere que terapêuticas em doses superiores a 50 mg de prednisona (ou equivalente) por dia, por períodos prolongados, ou a utilização de pulsos de ciclofosfamida deve ser muito criteriosamente utilizada dado ser provável poder propiciar quadros de infecção grave, de difícil diagnóstico e terapêutica problemática.

18. ESCLEROSE SISTÉMICA — CREST

Teresa Bravo, J. Silva Brito, M. Dias, F. Carneiro e A. Lopes Vaz (Unidade de Reumatologia do H.S. João)

Os autores apresentam uma doente do sexo feminino na qual se instalou, insidiosamente, há cerca de 15 anos fenómeno de Raynaud.

Dez anos mais tarde surge espessamento cutâneo das extremidades com deformidade em flexão dos dedos das mãos.

Desde há 2 anos envolvimento digestivo (disfagia e alteração dos hábitos intestinais), pulmonar (tosse seca e dispnéia) e muscular (fraqueza muscular proximal ligeira).

O *exame objectivo* evidenciava: esclerodactilia, telangiectasias da mucosa oral e face e atrofia de faneras.

Do estudo analítico *evidencia-se* VSG ↑ e ANA mosqueado 1/40 com anti-RNP negativo.

Da investigação sistémica salienta-se envolvimento esofágico e pulmonar concluindo os autores poder tratar-se de esclerose sistémica variante CREST.

19. MUCOSA GASTRODUODENAL E DOENÇAS REUMÁTICAS

Mário Rodrigues, Viviana Tavares, C. Miranda Rosa, A. Pinto Correia, A. Ginestal Cruz, M. Viana de Queiroz e J. Pinto Correia (Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do H. S. Maria e Serviço de Gastroenterologia do H. S. Maria)

São apresentados alguns resultados preliminares de um estudo ainda a decorrer, cujo objectivo é determinar a incidência e o tipo de lesões endoscopicamente detectáveis na mucosa gastroduodenal de doentes com artrite reumatóide (AR) e osteoartrrose (OA).

Foram estudados 135 doentes, sendo 104 do sexo feminino e 31 do sexo masculino, cuja idade média era de 53 ± 11 anos.

Com AR foram estudados 88 doentes, sendo 66 do sexo feminino e 22 do sexo masculino, com idade média de 52 ± 11 anos.

Com OA foram estudados 47 doentes, dos quais 38 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idade média de 55 ± 10 anos.

A população estudada foi dividida em 6 grupos:

A — doentes com AR, com queixas gastro-intestinais (GI) e a tomar anti-inflamatórios não esteróides (AINE) ($n = 24$);

B — doentes com AR, sem queixas GI, a tomar AINE ($n = 44$);

C — doentes com AR, sem queixas GI e sem tomar AINE ($n = 20$);

D — doentes com OA, com queixas GI e a tomar AINE ($n = 34$);

E — doentes com OA, sem queixas GI e a tomar AINE ($n = 9$);

F — doentes com OA, sem queixas GI e sem tomar AINE ($n = 4$);

Os achados endoscópicos foram classificados em erosões ou úlceras, localizadas ao nível do esófago terminal, estômago ou duodeno.

A comparação das idades médias dos doentes com AR e OA não revelou diferença estatisticamente significativa entre elas.

Apresentaram lesão endoscópica 79 (58,5%) dos doentes estudados, dos quais 57 tinham AR (64,8%), e 22 tinham OA (46,8%).

Globalmente, não houve diferença estatisticamente significativa entre a incidência de lesões nos doentes com AR e OA ($p = 0,24$), mas a incidência de lesões gástricas (erosões/úlceras) foi maior nos doentes com AR do que nos osteoartrósicos ($p < 0,001$).

A úlcera gástrica, isolada ou em combinação com lesões esofágicas e/ou duodenais, foi também mais frequente nos doentes com AR ($p < 0,02$).

Os doentes com AR que tinham queixas GI e tomavam AINE (grupo A), tinham significativamente mais lesões do que os doentes com OA do grupo correspondente (grupo D) ($p < 0,0001$).

A úlcera gástrica foi encontrada mais frequentemente nos doentes do grupo A do que nos doentes dos grupos D isto é, respectivamente, doentes com AR e osteoartrrose com queixas e a tomar AINE ($p < 0,0001$).

Os doentes com OA sem queixas GI e a tomar AINE (grupo E), tinham significativamente menos lesões do que os doentes do grupo B (AR, sem queixas a tomar AINE) ($p < 0,0001$).

A incidência de lesões nos doentes com AR, com queixas GI e a tomar AINE (grupo A) não foi maior do que nos doentes com AR, sem queixas GI e sem tomar

AINE (grupo C), quer globalmente ($p=0,118$), quer em relação a erosões gástricas e duodenais ou úlcera duodenal. A incidência de erosões esofágicas também não foi diferente nestes dois grupos ($p\div 0,50$).

Torna-se necessário prosseguir o estudo em maior número de doentes, particularmente nos doentes dos grupos C, E e F, bem assim o estudo histológico da mucosa gastroduodenal, que se nos afigura ter particular interesse nos doentes com AR sem queixas e sem tomar A.I.N.E.

Embora levantando numerosos problemas, este trabalho justificava, igualmente, o estudo de um grupo controlo de indivíduos completamente saudáveis.

20. SULFASALAZINA NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE — Um ano de experiência clínica

Licínio Poças

26 doentes com Artrite Reumatóide diagnosticada pelos critérios da A.R.A. fizeram tratamento de fundo com sulfasalazina, na posologia diária de 1500 mg. Durante o período de avaliação clínica — 1 ano — os parâmetros utilizados foram o tempo de rigidez matinal, o número e intensidade das articulações atingidas, a V.S.G., Hgl%, plaquetas, leucócitos, eritrócitos, creatinina, TGP, urina II. A V.S.G. diminuiu de 50.0 para 24.6 e a Hgl% aumentou de 12.8 para 13.0, em valores médios. 19 doentes apresentaram melhoria clínica, 3 não melhoraram e 1 teve agravamento. Verificaram-se 3 interrupções do tratamento por efeitos laterais indesejáveis (1 por síndrome urticariforme e 2 por dores abdominais, náuseas e obstipação). Este estudo confirma trabalhos de outros autores que colocam a sulfasalazina no grupo dos fármacos indutores de remissão da Artrite Reumatóide.

A administração de qualquer medicamento impõe sempre uma correcta avaliação entre a sua eficácia e a sua toxicidade. No chamado grupo das drogas de 2.^a linha no tratamento da Artrite Reumatóide para o qual achamos mais apropriada a denominação de Fármacos Indutores de Remissão (F.I.R.), os efeitos adversos não são desprezíveis, exigem cuidada vigilância e não raras vezes obrigam à sua suspensão.

No quadro seguinte observamos os mais frequentes efeitos laterais indesejáveis, reconhecidos em relação aos sais de ouro, à penicilamina e à sulfasalazina.

Sais de Ouro

Sind. nefrótico
Proteinúria
Trombocitopenia
Derm. Exfoliativa
Hepatite
Pneumonite
Anafilaxia
Hipogamaglobulinemia

Penicilamina

Sind. nefrótico
Proteinúria
Trombocitopenia

Sulfasalazina

Neutropenia
Anemia megaloblástica
Anemia normoblástica
Exantema cutâneo

contra inflamação

IDR 200

NOVA
dosagem

inflamação

dor + rubor + calor + tumor

DAGRA

DAGRA PORTUGUESA, LDA.

Largo João Vaz, 11 - 1700 LISBOA

Caixas com 60 drageias

PVP 1058S00

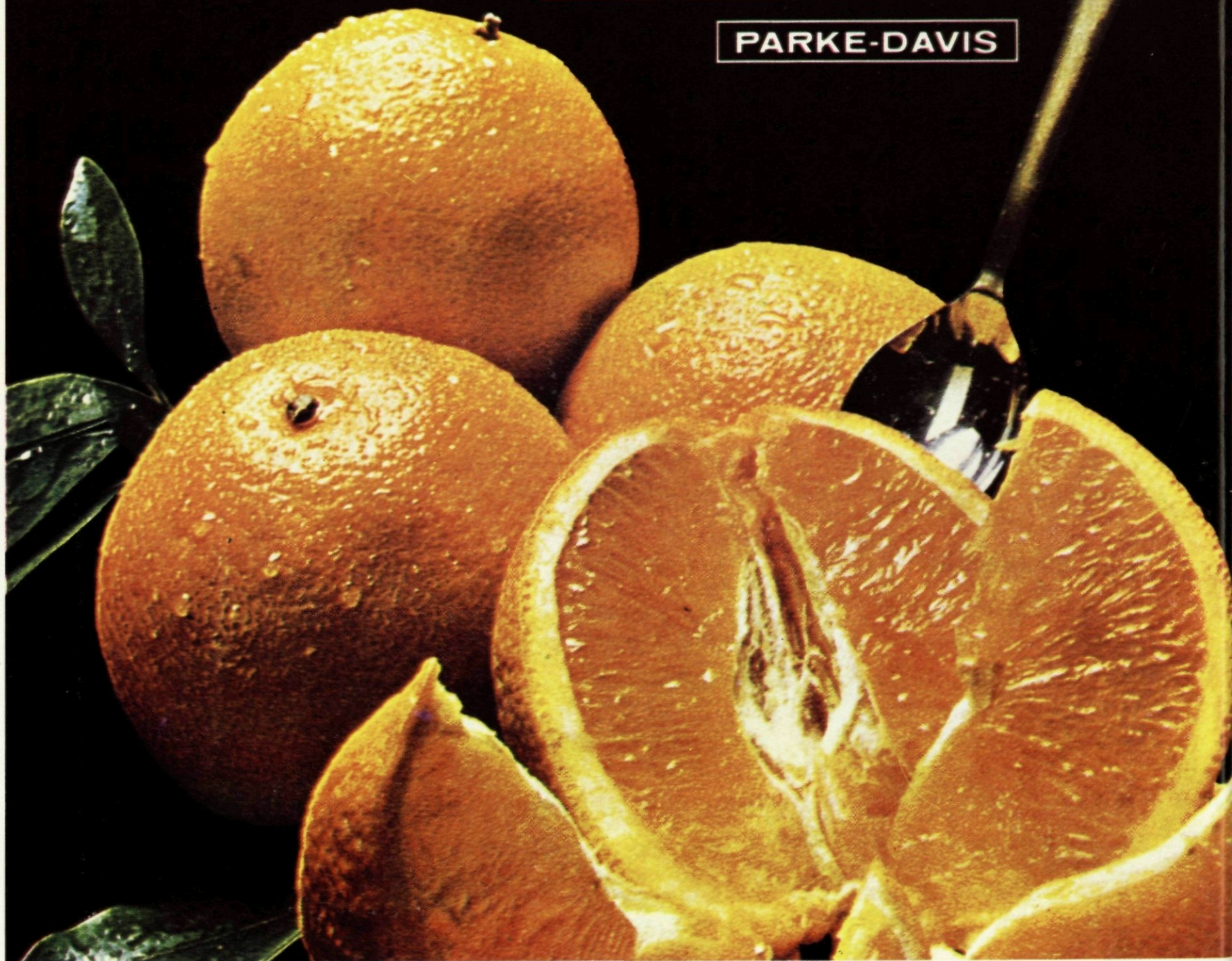
Compaticipado a 50%

paladac*

**Solução
vitamínica aquosa
de agradável
paladar a laranja**



PARKE-DAVIS



Na recolha bibliográfica que efectuámos, a maioria dos autores admitem que a sulfasalazina é um verdadeiro fármaco indutor de remissão da Artrite Reumatóide, com muito boa tolerabilidade comparada com as drogas terapêuticamente similares, tais como os sais de ouro, a penicilamina, os antipalúdicos ou o metrotexato. McConkey (Drugs, 1986) afirma que "a sulfasalazina deve ser escolhida como preferencial entre os fármacos indutores de remissão na Artrite Reumatóide".

Desde 1986 que estamos a dar preferência à sulfasalazina no tratamento de fundo da Artrite Reumatóide. Este estudo foi realizado em doentes de clínica privada, não internados hospitalarmente, observados em regime de consulta externa.

O número de doentes foi de 26, com o diagnóstico de Artrite Reumatóide segundo os critérios da A.R.A. A sua idade apresenta média de 45,8, com extremos de 15 a 68 anos. 20 doentes do sexo feminino e 6 do sexo masculino, 20 com forma clínica poliarticular e 6 com envolvimento mono ou oligoarticular. O tempo médio de evolução clínica foi de 7,2 anos, com extremos de 1 a 20 anos. 20 doentes eram seropositivos em termos de factores reumatóides e 6 seronegativos (2 com biopsia sinovial sugestiva de A.R.). As imagens radiográficas variaram entre grau I e III da classificação de Steinbroker. Os critérios de avaliação clínica foram valorizadas através da V.S.G. da duração da rigidez matinal e do número de articulações edemaciadas, tensas ou dolorosas.

A sulfasalazina (salazopirina) foi administrada por via oral, em 3 tomas diárias de 500 mg. Todos os doentes continuaram a medicação sintomática que vinham fazendo.

Os parâmetros analíticos observados durante todo o período da avaliação foram: V.S.G. (Westergren), Hg%, contagem de plaquetas, eritrócitos e leucócitos, doseamento da creatinina e da transaminase glutâmico-pirúvica plasmática, estudo sumário da urina. Estes exames foram realizados mensalmente nos 3 primeiros meses de tratamento e de 2 em 2 meses até à avaliação final.

Não notamos qualquer alteração significativa nos valores das plaquetas, eritrócitos, leucócitos, creatinina, TGP e urina. A concentração da hemoglobina tinha valores médios de 12,8 no início e 13,0 no final da avaliação. A V.S.G., início, tinha valor médio de 50,0 mm na 1.^a hora, passou a 24,6 na avaliação final.

Dos 26 doentes observados, 19 apresentaram melhoria clínica, traduzida na baixa da V.S.G., na diminuição da duração da rigidez matinal e no número ou intensidade das articulações atingidas. 5 destes doentes obedecem aos critérios de remissão para a Artrite Reumatóide, com duração da rigidez matinal inferior a 30 minutos, diminuição do número de articulações afectadas e abaixamento da V.S.G. para valores inferiores a 20 mm.

3 doentes não apresentaram qualquer melhoria clínica ou analítica e 1 doente teve agravamento da doença (diabetes mellitus).

3 doentes suspenderam a medicação por efeitos laterais indesejáveis, 1 por reacção urticariforme e 2 por dores abdominais, náuseas e obstipação.

Esta experiência de 1 ano da prática clínica no tratamento da Artrite Reumatóide com sulfasalazina, demonstra que este fármaco é eficaz e tem uma toxicidade muito baixa. É um medicamento com larga e longa experimentação clínica noutras doenças, em que é administrado em posologia muito superior à utilizada por nós e com toxicidade igualmente baixa. A sua longa experimentação, a incidência baixa de efeitos laterais indesejáveis e a eficácia terapêutica comprovada, permitem considerar a sulfasalazina como um fármaco indutor da remissão na Artrite Reumatóide.

BIBLIOGRAFIA

- Amor B — Brit. Med. J. 293, 911- 914 (Oct. 1986)
Amos R.S. — Drugs 32 (Suppl) 73-76 (1986)
Capell H.A. — Brit. Med. J., 293, 420-423 (Aug. 1986)
Dixon J.S. — Rheumat. 9: 36-49 (1982)
Hill J. — The Rheumat. 13:2 (285-287) (1986)
Hunter T — Lancet, 1167 (1985)
Hepburn B — Art. Rheumat. 29: 12, 1427-1434 (1986)
McConkey — Brit. Med. J. 280: 442-444 (1980)
Pullar T. — Brit. Med. J. 287, 1102-1104 (Oct. 1983) Ann. Rheumat. Dis. 46, 398-402 (1987)
Sitar D. — The J. Rheumat. 12: 2, 270-271 (1989)
Seibold J. — J. Rheumat. 13: 969-972 (1986)
Veys E.M. — Clin. Rheumat. 5, N.º 1, 90-93 (1986)
Yazici H. — The J. Rheumat. 13: 1, 124-125 (1986)

CRÍTICA DE LIVROS

REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

4.º Curso de Reumatologia para Pós-Graduados. Editor M. Viana de Queiroz. Edição do Centro Português de Estudos Reumatológicos e do Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria com a colaboração dos Laboratórios Medicamenta. Um volume de 165 páginas, com 17 gravuras e 7 quadros. Lisboa, Abril de 1987.

Autores: Salis do Amaral, Bárbara M. Ansell, Pita Groz Dias, Evaristo Ferreira, Guilherme Figueiredo, J.A. Melo Gomes, Maria de Lourdes Levy, Anne Marie Prieur, M. Viana de Queiroz, Maria de Lourdes Rodrigues, José Carlos Romeu, Gabriela Araújo e Sá, Isaura Santos, J. Pereira da Silva, Malcolm Swann.

Trata-se da colectânea dos temas apresentados no 4.º Curso de Reumatologia para Pós-Graduado por 5 reumatologistas e internos de reumatologia, 5 pediatras e internos de pediatria, 2 reumatologistas pediátricas (uma francesa, outra inglesa), 2 ortopedistas (um inglês) e um imunologista, com dedicatória à Prof. Maria de Lourdes Levy, e a todos os Pediatras que se têm interessado pelas Crianças Reumáticas.

O livro, depois de uma breve *Introdução*, aborda a *Perspectiva Actual das Artrites Infantis e Juvenis* a cargo da Prof. Maria de Lourdes Levy, em que destaca no âmbito nacional, o trabalho efectuado pelo Instituto Português de Reumatologia e pelos Núcleos de Reumatologia dos Hospitais de S. João do Porto e de Santa Maria de Lisboa. Seguidamente a Dr. Isaura Santos refere-se às *Dores Articulares de Origem não Reumática*, focando as causas infecciosas, hematológicas, neoplásicas, metabólicas, mecânicas e funcionais, insistindo na história clínica cuidada e no exame objectivo correcto para a orientação diagnóstica.

O Prof. Evaristo Ferreira trata o tema *Imunodeficiência e Doenças Reumáticas*, justificando-o pela associação entre antígenos de histocompatibilidade e certas doenças auto-imunes de carácter reumatológico e, ainda, pela associação entre antígenos de histocompatibilidade e genes que regulam a resposta imunitária.

O estudo das *Artrites Infecciosas*, cujo conceito é "coisa cacete, assaz maçante; em resumo, uma aporrinhação (à maneira de Jorge Amado)", é desenvolvido pelo Dr. Pita Groz Dias, enriquecendo-o com 100 referências bibliográficas. As *Necroses Assépticas Idiopáticas Juvenis* ou *Osteocondroses* são focadas pelo Dr. J.A. Melo Gomes, que passa em revista aspectos clínicos particulares de algumas delas. O Prof. Salis Amaral, em capítulo ilustrado com figuras sugestivas, aflora o sempre actual tema das *Escolioses e Raquialgias*.

O capítulo seguinte dedicado à *Apresentação e Discussão de Casos Clínicos* exemplifica desse modo a Doença de Osgood-Schlatter, a Artrite Juvenil Sistémica, a Poliarterite Nodosa, a Epifisiólise Superior da Anca e a Artrite Específica. Um capítulo de importância fundamental para o clínico que contacta a criança doente.

No estudo da *Febre Reumática*, o Dr. J. Pereira da Silva, faz a abordagem da clínica à terapêutica, finalizando com a chamada de atenção à profilaxia.

A Dra. Anne Marie Prieur faz uma revisão sucinta sobre “Manifestations initiales des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant associés à la presence de l'antigène HLA”, chamando a atenção para a dificuldade de apreciar o prognóstico no início das queixas. A mesma autora aborda, em capítulo à parte, “*Les connectivites chez l'enfant*”, insistindo nos caracteres particulares que são observados na idade jovem em doenças como o Lúpus Eritematoso Disseminado, Esclerodermia, Dermatomiosite, Polimiosite, Conectivite Mista e Periarterite Nodosa.

Finalmente a revisão da *Artrite Crónica Juvenil*, cartão de visita da Reumatologia Pediátrica, é abordada no seu *Conceito e Classificação* pelo Prof. M. Viana de Queiroz e o Dr. J.A. Melo Gomes faz o *Desenvolvimento Clínico*, considerando três formas de início e o seu diagnóstico diferencial. O *Tratamento Médico, Cirúrgico e de Reabilitação* é focado respectivamente pelo Prof. M. Viana de Queiroz, Dr. Malcolm Swann e Dra. Barbara M. Ansell. São três lições que vale a pena serem lidas e relidas.

Em resumo, trata-se de uma publicação pioneira em Portugal, muito útil ao pediatra, ao reumatologista e ao médico de família e à restante equipa multidisciplinar que trata a Criança Reumática, servindo de orientação na actividade clínica diária.

Adriano Moreira Neto/Arlete Sousa Neto

RÈGLES DE PUBLICATION

1. La Rédaction reçoit des travaux cliniques ou de recherche de cette spécialité ou d'autres qui en soient liées. 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, demeurent 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 is 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 side of the paper and with wide margins.
5. They should be referred 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 made with black ink, on white paper; each picture on a separate sheet, marked on the back 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.

Cônsua 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

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 tecidual.

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

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

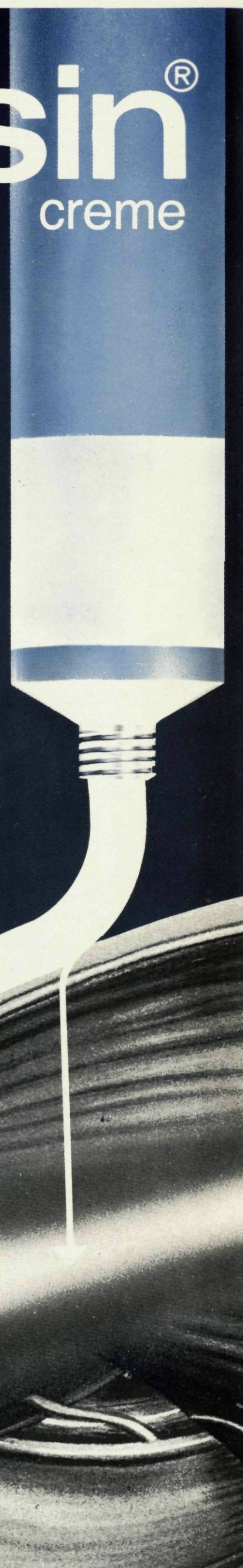
LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

Alemanha Federal



LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA





® 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