

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 3

1988 — Setembro

N.º 48

Sumário

EDITORIAL

- Contribuição para o Plano de Intervenção na Área da Reumatologia do Programa Cindi-Portugal
M. Viana Queiroz 123

ARTIGOS ORIGINAIS

- Les Arthrites Reactionnelles Situation Nosologique, Frequence et Criteres de Diagnostic
Bernard Amor 127
- Estudo da Função Testicular em Doentes com Artrite Reumatóide
Jaime Branco, Viviana Tavares, Lourdes Alvoeiro, Mário Rodrigues, Mário Rui Mascarenhas, Alberto Galvão Teles, M. Viana Queiroz 135
- O Valor do Electroencefalograma no Neurolupus
J.A. Canas da Silva, Teresa Paiva, John P. Foreid, J.C. Romeu, M. Viana Queiroz 149

ARTIGOS DE REVISÃO

- Anticorpos Anti-Nucleares
Armando Malcata, M. Viana Queiroz 163

CASOS CLÍNICOS

- Lúpus Eritematoso Sistémico e Síndrome de Klinefelter
Lilian Tereza Costallat, Dalton, José Balloni, Maria Cristina Siqueira, Marcelo Túlio Tricca, Adil Muhib Samara 175
- Poliarterite Nodosa Localizada
Sandra Regina Fernandes, Lilian Tereza Costallat, Luciano de Sousa Queiroz, Eni Pereira Pinho, Adil Muhib Samara 181

ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA

- A Atracção de Ressonância Magnética Nuclear
— Doença de Still do Adulto
Revisão de 228 Casos da Literatura

ASPECTOS HISTÓRICOS DE REUMATOLOGIA

- Aspectos Históricos de Inflamação
M. Viana Queiroz 191

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 28 - 4 07 84

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

Sommaire	
EDITORIAL	
— Contribution au plan de l'intervention de l'aire de la Rhumatologie dans le programme CINDI — Portugal <i>M. Viana Queiroz</i>	123
MÉMOIRES ORIGINAUX	
— Les Arthrites Reactionnelles Situation Nosologique, Frequence et Criteres de Diagnostic <i>Bernard Amor</i>	127
— Etude de la fonction testiculaire chez des malades souffrant l'Arthrite Rhumatoide <i>Jaime Branco, Viviana Tavares, Lourdes Alvoeiro, Mário Rodrigues, Mário Rui Mascarenhas, Alberto Galvão Teles, M. Viana Queiroz</i>	135
— Valeur de l'E.E.G. dans le neuro-lupus <i>J.A. Canas da Silva, Teresa Paiva, John P. Foreid, J.C. Romeu, M. Viana Queiroz</i>	149
RÉVISIONS	
— Anticorps Anti-nucléaires <i>Armando Malcata, M. Viana Queiroz</i>	163
CAS CLINIQUES	
— LES et Syndrome de Klinefelter <i>Lilian Tereza Costallat, Dalton, José Balloni, Maria Cristina Siqueira, Marcelo Túlio Tricca, Adil Muhib Samara</i>	175
— Polyartérite noudeuse localisée <i>Sandra Regina Fernandes, Lilian Tereza Costallat, Luciano de Sousa Queiroz, Eni Pereira Pinho, Adil Muhib Samara</i>	181
TIRE À FAIT	
— L'attraction de la Resonance Magnétique Nucléaire	
— Maladie de Still chez l'adulte	
ASPECTS HISTORIQUES DE LA RHUMATOLOGIE	
— Aspects historiques de l'Inflammation <i>M. Viana Queiroz</i>	191

Contents	
FOREWORD	
— A Contribution to the CINDI Program in the area of Rheumatology <i>M. Viana Queiroz</i>	123
ORIGINAL PAPERS	
— Infection Arthritis <i>Bernard Amor</i>	127
— A Study of the testicle function in Rheumatoid Arthritis patients <i>Jaime Branco, Viviana Tavares, Lourdes Alvoeiro, Mário Rodrigues, Mário Rui Mascarenhas, Alberto Galvão Teles, M. Viana Queiroz</i>	135
— The value of EEG in Neurolupus <i>J.A. Canas da Silva, Teresa Paiva, John P. Foreid, J.C. Romeu, M. Viana Queiroz</i>	149
REVISION PAPERS	
— Antinuclear Antibodies <i>Armando Malcata, M. Viana Queiroz</i>	163
CASE REPORTS	
— SLE and Klinefelter Syndrome <i>Lilian Tereza Costallat, Dalton, José Balloni, Maria Cristina Siqueira, Marcelo Túlio Tricca, Adil Muhib Samara</i>	175
— Localized Polyarteritis Nodosa <i>Sandra Regina Fernandes, Lilian Tereza Costallat, Luciano de Sousa Queiroz, Eni Pereira Pinho, Adil Muhib Samara</i>	181
ABSTRACTS	
— The enjoin of Nuclear Magnetic Resonance	
— Still Disease of the adult	
HISTORICAL ASPECTS OF THE RHUMATOLOGY	
— Historical Aspects of Inflammation <i>M. Viana Queiroz</i>	191

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: J. A. Pereira da Silva. **REDACTOR-CHEFE:** Prof. M. Viana Queiroz.
REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves de Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J.F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J. A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.^a Cristina Catita e Mário Bexiga. **REDACTOR CORRESPONDENTE EM FRANÇA:** Dr. João Rego (Toulouse).
CONSELHO CIENTÍFICO: O Conselho Científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.
DISTRIBUIÇÃO: Aos membros da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e, sempre que possível, a Instituições Médicas, de Reumatologia ou não, nacionais e estrangeiras (Ligas, Faculdades, Centros Científicos, Sociedades Médicas, Hospitais e Serviços), Revistas e Jornais Médicos e a outras instituições Culturais).
PUBLICAÇÃO: Trimestral (Março, Junho, Setembro e Dezembro). Faz e solicita a permuta. **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:** *Acta Reuma. Port.*, volume (tomo): pág-pág., ano.
 Assinatura anual (1 volume, 4 tomos): Portugal 800\$00; Espanha 1.200 Pst; Resto do Mundo, US\$20.
 Número avulso: 280\$00, US\$5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

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

EDITORIAL

Contribuição para o Plano de Intervenção na Área da Reumatologia do Programa Cindi-Portugal (Proposta)

INTRODUÇÃO

Em Portugal as doenças reumáticas constituem o grupo nosológico de maior morbidade, e são as que originam maior incapacidade motora, constituindo a primeira causa de absentismo ao trabalho e de reformas por invalidez.

A concretizar-se o envelhecimento progressivo da população portuguesa, estas doenças não pararão de crescer e de afectar gravemente a comunidade.

É possível prevenir ou, pelo menos, retardar o aparecimento das duas doenças reumáticas de mais impacto económico e social, isto é, da osteoartrose e da osteoporose, entidades clínicas que em Portugal atingem mais de meio milhão de habitantes.

Tanto quanto sabemos medidas de promoção de saúde no campo da reumatologia não estão contempladas em nenhum dos Programas Cindi em curso, o que se nos afigura constituir uma lacuna verdadeiramente lamentável.

OBJECTIVO GERAL

Modificar o comportamento da população do distrito de Setúbal de modo a reduzir os factores de risco da osteoartrose e da osteoporose contribuindo, assim, para a promoção da sua saúde.

Este objectivo só poderá ser alcançado no contexto de um programa concertado e multidisciplinar — Programa Cindi ou similar — visto diversos factores de risco de osteoartrose e da osteoporose serem comuns a outras áreas (tabaco, álcool, sedentarismo, obesidade, stress, acidentes, diabetes, hipertensão, hiperlipidemias, etc).

Acresce que um programa desta envergadura implica verbas vultuosas só possíveis de obter no âmbito de um programa — CINDI — que tem suporte do Governo e da Organização Mundial de Saúde.

ESTRATÉGIA

1. Aumentar os conhecimentos e a compreensão da população para a problemática da osteoartrose e da osteoporose, enfatizando o facto destas doenças, altamente devastadoras, serem eminentemente preveníveis. Sensibilizar o Estado, os Empresários, e de uma maneira geral todos os empregadores para os lucros que podem vir a obter a médio prazo com um programa de promoção da saúde a todos os níveis.

2. Desenvolver acções especialmente dirigidas aos grupos de risco, que são fundamentalmente os jovens, em idade escolar ou já com emprego. No caso particular da osteoporose prestar particular atenção às mulheres jovens e na peri-menopausa.
3. Desenvolver acções de formação para os profissionais da saúde, dos médicos escolares, dos médicos de saúde ocupacional, dos ginecologistas, dos educadores, em particular junto dos professores. Procurar atingir outros alvos que possam funcionar como factores multiplicadores destas acções de formação: jornalistas, sindicalistas, autarcas, políticos, dirigentes associativos, animadores culturais, sacerdotes, etc.
4. Criar alternativas conducentes à adopção de novos estilos de vida, gerando um ambiente social desfavorável ao consumo do álcool, do café, do tabaco, do açúcar, dos refrigerantes, do sedentarismo, etc; estimulando e promovendo o consumo de alimentos mais saudáveis, em particular do leite, a vida ao ar livre, actividade desportiva, etc.
5. Criar mecanismos de Apoio Efectivo às pessoas que desejem modificar o seu comportamento abolindo factores de risco: alcoólicos, fumadores, obesos, etc.
6. Incluir o consumo de leite e a actividade desportiva obrigatória no Plano de redução do Insucesso Escolar.
7. Conjuguar esforços com outras organizações governamentais e não governamentais de âmbito nacional com implantação social, como o Fundo de Apoio aos Organismos Juvenis (F.A.O.J.), Direcção Geral dos Desportos, Corpo Nacional de Escutas, Fundação Portuguesa de Cardiologia, Liga Portuguesa Contra o Cancro, Liga Para a Protecção da Natureza, etc.
8. Desenvolver meios de detecção precoce da osteoporose e da osteoartrose.
9. Avaliar periodicamente (semestralmente?) os resultados obtidos, e em função dos mesmos modificar ou não o plano de Intervenção.

ESTRUTURA ORGANIZATIVA

A cargo da equipa coordenadora, da equipa distrital e da equipa concelhia.

É muito importante a descentralização do plano de intervenção. É igualmente muito importante, quiçá indispensável, ser a comunidade a empenhar-se e a responsabilizar-se pela execução do programa, apoiada naturalmente pelos médicos e por outros técnicos. Nesse sentido a constituição de equipas Cindi ou núcleos de intervenção comunitária (NICOS), com uma constituição a estudar, mas devendo trabalhar em tempo completo e em articulação com as equipas coordenadora, concelhia e distrital, é indispensável.

FASE DE INTERVENÇÃO

1. Promover contactos com o pessoal das Administrações Regionais de Saúde (A.R.S.), em particular com os clínicos gerais; dos serviços de Educação, em particular com os professores e com os técnicos de educação física, do Centro Regional da Segurança Social, das Autarquias, dos Serviços de Emprego e formação Profissional, da Direcção Regional da Agricultura,

da Direcção Geral dos Desportos, dos clubes desportivos, em particular do Vitória de Setúbal, dos locais frequentados por menores, dos locais de espectáculo, dos transportes públicos, dos recintos desportivos, das associações de cultura e recreio, das Associações Juvenis, das Cooperativas de Consumo, dos Órgãos da comunicação social, das igrejas, das instituições militares e para militares, das empresas; das companhias de seguros no sentido destas oferecerem melhores prémios das apólices de seguros de vida aos indivíduos com menor número de factores de risco, etc, etc.

2. Criar condições para o desenvolvimento e implementação de Medidas de combate aos Factores de Risco e Promoção da Saúde.

- Tornar mais acessível o leite, o queijo e os iogurtes, e menos acessível o álcool, nas cantinas escolares, nos refeitórios das empresas (públicas e privadas), nos refeitórios da função pública, nos restaurantes e em todos os locais onde se sirvam refeições;
- Promover acções de formação para cozinheiros e ecónomas;
- Organizar pequenos cursos de educação alimentar para as donas de casa;
- Promover semanas do leite, dos iogurtes, do queijo, etc, nos supermercados;
- Exigir o cumprimento da legislação anti-tabágica, em particular nas instituições de saúde, nos transportes públicos e nos recintos fechados;
- Implementar a prática desportiva em todos os estabelecimentos escolares;
- Criação de circuitos de manutenção até ao nível de aldeia;
- Implementar a construção e o uso de piscinas;
- Divulgar e ensinar as regras gerais de protecção do aparelho locomotor nas escolas e em todos os locais de trabalho;
- Criação de um grupo de peritos em artes gráficas, vídeos, slides, responsável pela criação de cartazes com frases curtas e incisivas, autocolantes, dobráveis, slides, vídeos;
- Procurar o apoio da TV para a divulgação do Programa *CINDI/REUMATOLOGIA*

Viana de Queiroz

O Coordenador da Área de Reumatologia

Les Arthrites Réactionnelles Situation Nosologique, Fréquence et Critères de Diagnostic

BERNARD AMOR*

L'expression «reactive arthritis», traduite en français «arthrites réactionnelles» (A.R.) est apparue dans la littérature en 1973 dans un article intitulé «HLA B 27 in reactive arthritis, a study of Yersinia arthritis and Reiter's disease» (1, 2). Cette dénomination a connu un extraordinaire succès suivi d'une certaine confusion. Trois définitions sont proposées selon les auteurs: arthrites réactionnelles = rhumatismes infectieux favorisés par un terrain particulier: arthrites réactionnelles = syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (FLR).

Chacune de ces définitions a des avantages, des inconvénients et des conséquences qu'il faut examiner d'un «oeil» critique:

— arthrites réactionnelles synonymes d'arthrites infectieuses: cette définition rappelle une notion connue depuis la fin du XIX^{ème} siècle opposant les arthrites septiques aux secondaires à une infection située hors de l'articulation. C'est la définition la plus proche de celle des créateurs du terme, mais elle est rarement retenue.

— arthrites réactionnelles = arthrites infectieuses survenant sur un terrain particulier: cette définition a été proposée par Dumonde et Steward (8). Ils opposent, en effet, les arthrites post-infectieuses où, si l'agent n'est pas trouvé viable dans l'articulation, on peut y trouver ses produits de dégradation, aux A.R. où l'on ne trouve dans l'articulation ni le germe, ni ses produits de dégradation. Les A.R. nécessitent le plus souvent un terrain particulier pour se développer. Le tableau I donne une liste des arthrites que l'on trouve classées dans ces 2 catégories. Elle varie beaucoup d'un auteur à l'autre. Cette définition peut être critiquée. La distinction entre arthrites post-infectieuses et réactionnelles est subtile. La présence de complexes immuns est fréquente dans les deux classes de rhumatismes infectieux et la non-identification d'antigènes bactériens dans ces complexes peut tenir autant à la technologie utilisée qu'à leur absence, comme le fait observer Olhagen (12). A notre sens, cette définition a surtout le défaut d'être rétrograde.

Cinquante années d'efforts ont permis de distinguer sur tous les plans, clinique, bactériologique, génétique et évolutif, des rhumatismes tels que le rhumatisme articulaire aigu, le syndrome de FLR, l'arthrite de Lyme. L'intérêt de les regrouper pour les besoins d'une définition paraît discutable.

— arthrites réactionnelles peu différentes du syndrome de FLR: c'est en pratique cette définition qui a été retenue par l'usage, souvent même inconsciemment par certains car elle est venue compléter une lacune de terminologie médicale. Ce que, jusqu'en 1973, on continuait à désigner par syndrome de FLR, ne correspondait plus exactement à ce qu'avaient décrit les pères du «syndrome oculo-urétrorhynovial». Cette paternité était même constamment l'objet de discussions de la part des historiens de la médecine (6). Le terme «arthrites réactionnelles», qui permettait à la fois de se débarrasser des noms propres et de réunir sous un même vocable toutes les formes cliniques et étiologiques du syndrome de Reiter, a paru

* Hôpital Cochin Paris

Tableau I. *Arthrites post-infectieuses et arthrites réactionnelles au sens large. Cette définition est très critiquable*

Arthrites Post-infectieuses		Arthrites Réactionnelles*	
		Germe	Terrain
Rhumatisme méningococcique du 5 ^{ème} jour	Rhumatisme articulaire aigu	Streptocoque	gène Ir
Certaines arthrites post-gonococciques	Syndrome de FLR	Varié	B 27
Athrites de l'hépatite virale	Arthrite de Lyme	Borrelia Burgdorferi	DRW 2
	Rhumatisme de l'acné conglobata	?	
	Arthrite des courts-circuits	?	?

* Cette liste varie beaucoup d'un auteur à l'autre.

commode. Les A.R. comme beaucoup d'affections rhumatologiques, sont donc difficiles à définir et leur identification repose surtout sur un système de critères. Le système de critères proposé pour le syndrome de Reiter s'applique aux A.R. (tableau II).

La société française de rhumatologie, retenant les critères de diagnostic précédents, a procédé, 1982 à une enquête nationale sur les A.R., réunissant en 1 an une des plus importantes séries mondiales (352 cas.) (5). Le tableau III montre que les A.R. représentent 10,4% des rhumatismes inflammatoires. Les arthrites sexuellement transmises sont un peu plus fréquente que les arthrites transmises par voie

Tableau II. *Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de cas observés dans l'enquête de la société française de rhumatologie (37 polyarthrites et 36 monoarthrites ne figurent pas, ces tableaux rhumatologiques ne constituant pas en eux-mêmes un critère de diagnostic).*

- 1.— arthrite aseptique ayant un des caractères suivants:
 - oligoarthrite asymétrique (143)
 - accompagnée de lombalgies ou de douleurs fessières, talalgies (128) orteil ou doigt en saucisse (22)
 - avec une histologie synoviale compatible: inflammation périvasculaire sans hypertrophie de la couche bordante
- 2.— Diarrhée ayant précédé l'arthrite depuis moins d'un mois (115)
- 3.— Conjonctivite accompagnant ou ayant précédé l'arthrite moins d'un mois (15)
- 4.— Urétrite ou cervicite accompagnant ou ayant précédé l'arthrite depuis moins d'un mois (140)
- 5.— Lésions muqueuses caractéristiques (buccales, balanites) (50) ou cutanées unguéales psoriasiformes (33)
- 6.— Terrain familial prédisposant: HLA B27 (68,8%) et/ou antécédents familiaux d'arthrites réactionnelles, de spondylarthrite ankylosante, d'iritis, d'oligoarthrite séronégative (10,4%)
- 7.— Mise en évidence d'un germe déclenchant par les techniques appropriées (voir tableau V)

4 critères: diagnostic certain

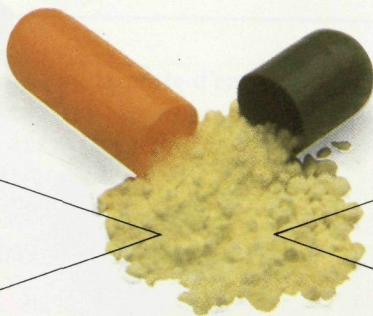
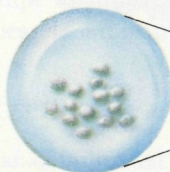
Exclusion: rhumatisme articulaire aigu, arthrite gonococcique, arthrite des entérocolopathies chroniques, syndrome de Behcet, spondylarthrite ankylosante.

no reumatismo
degenerativo do idoso

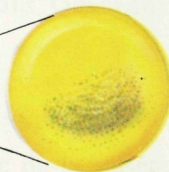
Rantudil 90[®]

acção rápida
e prolongada

60 mg de acetaminofeno retard
(acetaminofeno em grânulos
resistentes ao suco gástrico)



30 mg de acetaminofeno
na forma convencional
(acetaminofeno pulverizado)

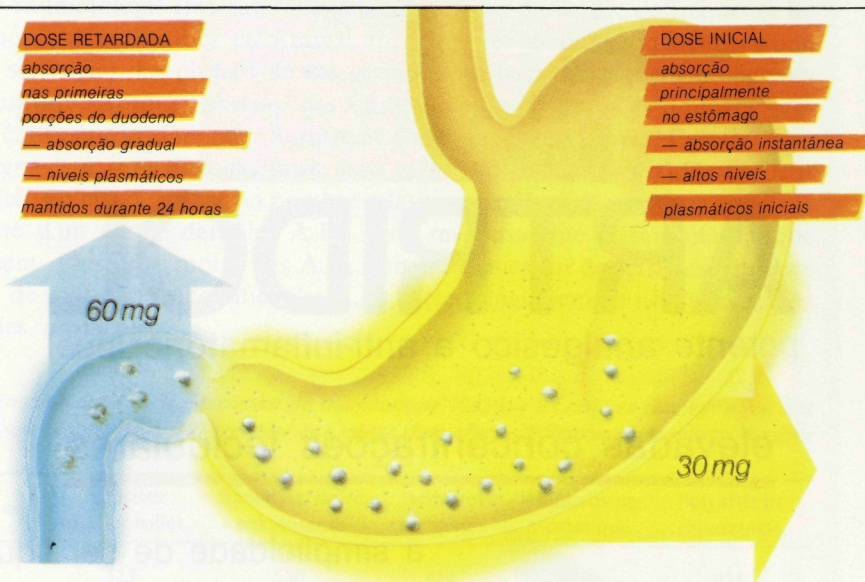


DOSE RETARDADA

- absorção
- nas primeiras
- porções do duodeno
- absorção gradual
- níveis plasmáticos
- mantidos durante 24 horas

DOSE INICIAL

- absorção
- principalmente
- no estômago
- absorção instantânea
- altos níveis
- plasmáticos iniciais



1 cápsula / dia
1 embalagem / 1 mês de terapêutica

APRESENTAÇÃO E PREÇOS:
Rantudil 90 Apresenta-se
em embalagens de
30 cápsulas de 90 mg,
de acetaminofeno

P.V.P.	ESTADO	UTENTE	C.T.M.D. (P.V.P.)	C.T.M.D. (UTENTE)
3 033\$00	2 427\$00	806\$00	101\$10	20\$20

Comparticipado em 80%

DOR **INFLAMAÇÃO**

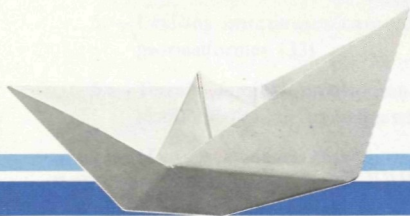
**NOS SINDROMAS DOLOROSOS REUMATISMAIS...
NOS ACIDENTES TRAUMÁTICOS...**



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



Tableau III. *Rhumatismes inflammatoires déclarés à la société française de rhumatologie pour l'année 1982*

Polyarthrite rhumatoïde	1421		
Spondylarthrite ankylosante	754		
Rhumatisme inflammatoire inclassé	454		
Arthrites réactionnelles	352	(10,4%) (sexuellement transmises	140
		(par voie digestive	125
		(oculaire	15
		(non précisée	72
Rhumatisme psoriasique	260		
Lupus érythémateux disséminé	64		
Autres, connectivites	65		
	3370		

digestive. Dans 20% des cas environ, la porte d'entrée est difficile à déterminer. Le tableau IV confirme les données classiques concernant la prédominance masculine. Elle ne s'estompe qu'après 50 ans et 75% des cas débutent avant 40 ans. Quant aux signes cliniques, le tableau II en rappelle les principaux.

GERMES SUSCEPTIBLES DE DECLENCHER UNE ARTHRITE REACTIONNELLE

Une revue détaillée en a été faite récemment (4,5). L'enquête de la société française de rhumatologie (tableau V) permet de classer par ordre de fréquence les germes responsables identifiés en France ainsi que les méthodes d'identification (culture ou sérologie). La plupart de ces germes sont ceux classiquement signalés dans la littérature. Notons l'absence des *Campylobacter jejuni*. Ces données peuvent varier énormément d'un pays à autre et d'une année sur l'autre. Certains germes sont signalés à titre documentaire; leur rareté ne permet pas d'affirmer leur responsabilité. En effet, il faut un nombre relativement élevé de cas pour établir la responsabilité d'un germe dans les A.R., cette responsabilité n'étant établie que statistiquement. Plus de la moitié des A.R. sont reconnues sur des critères cliniques en l'absence de tout germe identifié. Ces A.R. bactériologiquement négatives soulèvent bien des problèmes.

Tableau IV. *Enquête de la société française de rhumatologie 1982 sur les arthrites réactionnelles. Sex ratio, début avant 40 ans, HLA B27 comparé aux autres rhumatismes inflammatoires durant la même période.*

Caractéristiques	Arthrites réactionnelles	Spondylarthrite ankylosante	Arthrites inclassées	Rhumatisme psoriasique	Polyarthrite rhumatoïde
NB de cas*	323	530	414	168	915
Sex ratio F/M	0,30	0,28	1,13	1,04	2,75
Début avant 40 ans	72,4%	78,8%	55,5%	33%	25,4%
HLA	68,8%	86,28%	34,5%		7%

* Le nombre de cas est différent de celui du tableau III, les renseignements n'étant pas fournis dans tous les cas déclarés.

Tableau V. *Germes responsables d'arthrites réactionnelles en France en 1982 et mode d'identification de germe*

Chlamydia trachomatis (CT)	25	61
Yersinia enterocolitica	3	46
Yersinia Pseudotuberculosis	0	24
Shigella	2	29
Uraplasma urealyticum	7 dont 1 avec CT	
Gonocoque	6 dont 3 avec CT	
Salmonella	4	3
Streptocoque hémolytique	1 dont 1 avec CT	
Klebsiella	2	
Campylobacter jejuni	0	
Aucun germe dans 50% des cas		

D'autres germes que ceux que nous suspectons actuellement sont-ils responsables?

Tous les germes que nous incriminons ne cachent-ils pas le vrai coupable?

Les travaux d'une équipe australienne sur le rôle éventuel de plasmides de Klebsiella et d'autres germes Gram négatif allaient en ce sens (8,16) mais ne se confirment pas (17).

PROGNOSTIC DES ARTHRITES REACTIONNELLES

Une fois le diagnostic de syndrome de Reiter ou d'A.R. établi, peut-on, à partir des éléments actuellement connus, établir un pronostic? Nous pensons, sur ce plan, qu'il faut distinguer l'évolution de la poussée initiale et le risque de rechute ou de passage ultérieur à un rhumatisme chronique. La durée d'évolution de la poussée initiale est fonction de la diffusion, de l'intensité des signes articulaires et de la vitesse de sédimentation. Une oligoarthrite (2 à 4 articulations) avec vitesse de sédimentation inférieure à 50 mm à la première heure, sans fièvre, ni altération de l'état général, évolue favorablement en moins de 6 mois.

Au contraire, une forme polyarticulaire très aiguë avec altération de l'état général, fièvre, nécessitera souvent 1 an avant de voir s'éteindre la poussée. Certains autres facteurs influencent le pronostic. L'existence d'un psoriasis pustuleux est souvent un mauvais facteur pronostique. Les talalgies difficiles à soulager peuvent prolonger anormalement l'évolution d'une forme apparemment bénigne. Les lésions muqueuses, la balanite, même si elle est persistante, n'ont pas d'influence sur le pronostic articulaire. L'antigène B 27 aurait un rôle défavorable sur le pronostic à court terme (10). Les anticorps monoclonaux dirigés contre B 27 ne montrent aucune différence de structure de l'antigène B 27 chez les sujets malades par rapport aux sujets sains (14).

L'évolution à long terme (rechute, passage à la chronicité, évolution vers une spondylarthrite) est beaucoup plus imprévisible. Ce qu'il faut surtout retenir, c'est que, chez la grande majorité de ces malades, l'affection n'entraînera qu'un inconfort épisodique. Les invalidités sont rares.

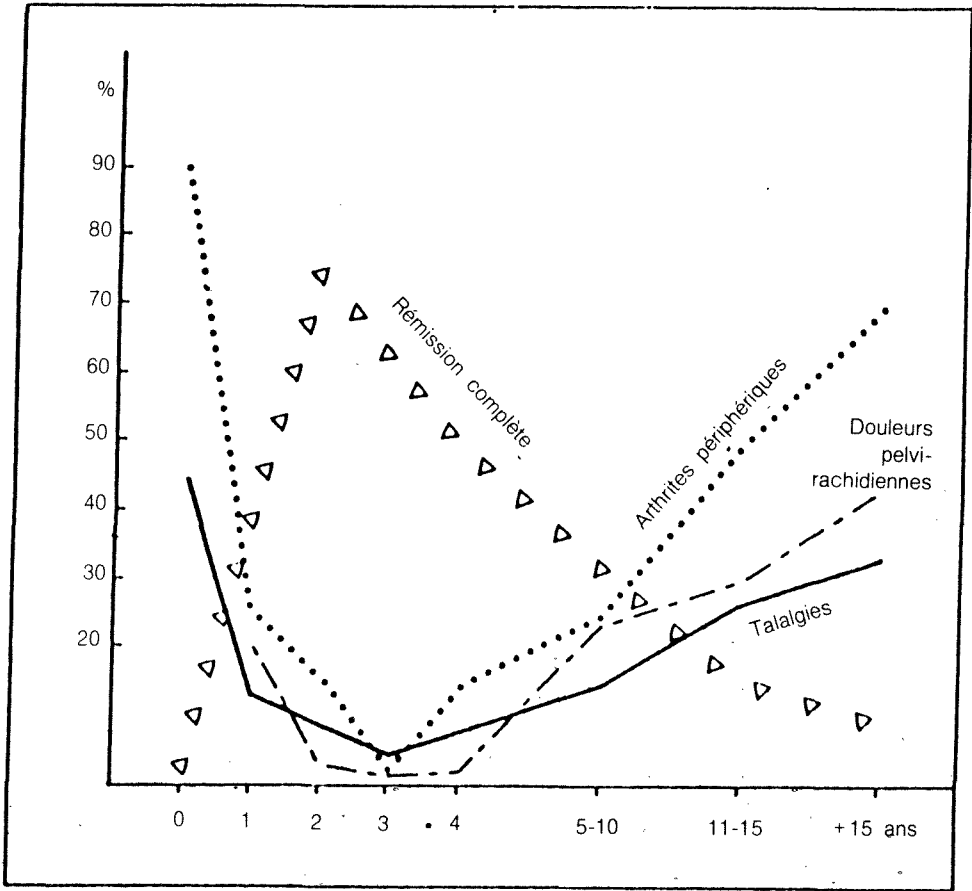


Fig. 1 - La Figure 1 donne le pourcentage annés par année des différents modes de rechute et de rémission complète chez 115 malades suivis 15 ans et plus.

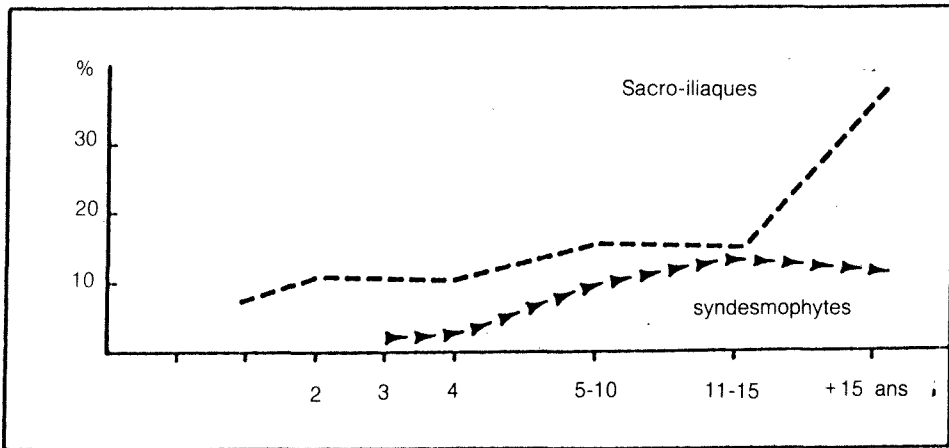


Fig. 2 - La figure 2 donne le pourcentage des lésions radiologiques des sacroiliaques et des syndesmophytes en fonction du temps chez les mêmes malades

Tableau VI. Influence de l'antigène HLA B27 sur l'évolution du syndrome de Reiter. L'association HLA B27 ne semble pas influencer cette évolution (tableau VI)

Nombre d'années	N	Pas de récurrence %		Arthrite périphérique %		Douleurs axiales %		Sacroiliite radiologiques %		Talgies %	
		B 27 ⁺	B 27 ⁻	B 27 ⁺	B 27 ⁻	B 27 ⁺	B 27 ⁻	B 27 ⁺	B 27 ⁻	B 27 ⁺	B 27 ⁻
1	85	50	55	—	—	—	—	—	—	—	—
5-10	40	36	38.4	36	7.6	32	7.6	—	—	16	7.6
11-15	28	17.6	20	58	50	29.4	30	—	—	23.5	20
+ 15	17	—	—	100	75	37.5	37.5	25	37.5	50	37.5

SITUATION NOSOLOGIQUE DES ARTHRITES REACTIONNELLES

RELATION ENTRE ARTHRITES REACTIONNELLES, SYNDROME DE REITER ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Les similitudes de terrain entre A.R. et spondylarthrite sont nombreuses: même sex ratio, même âge de début avant 40 ans, même liaison à l'antigène B27. Ces relations sont retrouvées à d'autres niveaux. Cinq % des sujets ont déjà des lésions radiologiques des sacro-iliaques dès les premiers symptômes d'A.R.; 30% des sujets ayant souffert d'un syndrome de Reiter ou d'arthrite réactionnelle ont des signes radiologiques d'atteinte sacro-iliaque et 15% des signes de spondylarthrite si on les suit plus de 10 ans (tableau VI).

Dans l'enquête de la société française de rhumatologie, 20 malades sur 352 répondaient à la fois aux critères d'A.R. et aux critères de spondylarthrite ankylosante (Sp. A) (critères de Rome ou de New York). Certains répondaient également aux critères de rhumatisme psoriasique.

Les antécédents familiaux sont très comparables dans les deux affections. Ainsi, sur les 352 A.R. déclarées à la société française de rhumatologie, 36 ont des antécédents familiaux qui se divisent en 3 groupes: Sp.A. et uvéite antérieure: 11 cas; A.R. et arthrites inclassées: 11 cas; psoriasis: 11 cas. Il existe 3 autres antécédents de nature différente.

Il existe donc un véritable continuum clinique et génétique entre A.R. et Sp.A. Nous avons, en 1968 (3), analysé les études de Paronen (20) et de Sairanen et coll. (15) et montré qu'en utilisant les chiffres fournis par ces auteurs, la liaison spondylarthrite/syndrome de Reiter pouvait s'interpréter de 2 façons.

La spondylarthrite peut être considérée comme secondaire au syndrome de Reiter, apparaissant ainsi comme une complication de ce syndrome.

Au contraire, on peut estimer que le sujet contracte un syndrome de Reiter parce qu'il a une prédisposition à la spondylarthrite. Dans ce cas, l'A.R. n'est qu'une première manifestation d'une maladie qui pourra ou non s'exprimer plus complètement sous forme d'une spondylarthrite dans les années ultérieures. Pour le clinicien, le diagnostic le plus utile est celui de spondyloarthropathies dont nous rappelons la définition (tableau VII) et pour lesquels nous proposons une liste de critère actuellement soumis à validation (tableau VIII).

Tableau VII. *Spondylarthropathies*

Spondylarthropathies d'après Moll et coll. (11)*	Caractéristiques des spondyloarthropathies
Spondylarthrite ankylosante	Arthropathie inflammatoire, périphérique non destructrice
Arthrite réactionnelle/Reiter	Sacro-iliite fréquente
Rhumatisme psoriasique	Signes associés: iritis, balanite, psoriasis
Arthropathie des entérocolopathies: rectocolite hémorragique, maladie de Crohn et, peut être, maladie de Whipple	Absence de nodule rhumatoïde**
Uvéite antérieure	Absence ou facteur rhumatoïde
	Fréquence élevée de l'antigène HLA B 27

* Le syndrome de Behcet primitivement inclus dans ce groupe en est exclu par la plupart des spécialistes. L'uvéite antérieure isolée, bien que non articulaire y est souvent associée.

** J'ajouterais volontiers absence d'érythème noueux. Les érythèmes noueux, même accompagnés d'arthrites, ne sont pas, à notre sens, des arthrites réactionnelles.

Tableau VIII. *Criteria de Diagnostic des Spondarthrites*

A	Signes cliniques présents ou retrouvés dans les antécédents de:	Nb de points
1	— oligoarthrite asymétrique	2
2	— doigts ou orteils en saucisse	2
3	— douleurs lombaires ou dorsales bien définies ou raideur matinale de la colonne lombaire ou dorsale	1
4	— douleurs fessières douleurs affectant alternativement les fesses droite ou gauche	1
5	— douleur des talons ou autre douleur enthésopathique	2
6	— iritis	2
7	— urétrite non gonococcique ou cervicite contemporaine ou précédant l'arthrite de moins d'un mois	1
8	— diarrhée aigue contemporaine ou précédant l'arthrite de moins d'un mois	1)critère annulé si
9	— Lésions muqueuses génitales ou buccales érythémateuses non douloureuses	2)critère 13+
B	— <i>Signes radiologiques</i>	
10	— sacroiliite	3
11	— syndesmophyte sur au moins 2 étages sur le cliché dorso-lombaire	1
12	— épine calcanéenne	1
C	— <i>Terrain génétique</i>	
13	— présence ou antécédent d'entérocolopathies chroniques (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou de psoriasis	2
14	— présence de l'antigène HLA B 27 et/ou antécédents familiaux de spondylarthrite ankylosante, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques, d'uvéite antérieure	2
D	— <i>Sensibilité au traitement</i>	
15	— amélioration remarquable et rapide des douleurs articulaires par les antiinflammatoires non stéroïdiens et/ou rechute rapide des douleurs à l'arrêt du traitement	2
6 points: spondarthrite		

BIBLIOGRAFIA

1. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. HLA antigen 27 and reactive arthritis. *Lancet*, 1973, 2: 157
2. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. HLA B27 in reactive arthritis. A study of Yersinia arthritis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum.*, 1974, 17: 521-526
3. AMOR B. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (oculo-urétró-synovial) In: *Progrès en Rhumatologie*. Flammarion éd., Paris, 309-350, 1968
4. AMOR B., Chlamydia and Reiter's syndrome. pp 203-210. In: *Advances in Inflammation Research*. Vol. 9: The spondyloarthropathies, Edited by M. Ziff and S.B. Cohen, Raven Press, New York, 1985-271 p
5. AMOR B., BOUCHET H., DELRIEU F. Enquête nationale sur les arthrites réactionnelles de la société française de Rhumatologie. *Rev. Rhum.* 1983, 50: 733-743
6. BENEDEK T.C., RODNAN G.P. A brief history of the rheumatic disease. *Bull. Rheum. Dis.*, 1982, 32: 59-68
7. CAMERON F.H., RUSSEL P.J., SULLIVAN J., GECZY A.F. Is a Klebsiella plasmid involved in the aetiology of ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals? *Mol. Immunol.* 1983, 20: 563-566
8. DUMONDE D.C., STEWARD N.W. The role of microbial infection in rheumatic disease. In: *Textbook of the rheumatic disease*. Scott J.T. Ed, Churchill Livingstone, 1978, pp. 222-258
9. GRUMET F.C., Monoclonal antibodies to HLA B27 *Brit. J. Rheum.* 1983, 22 (supplément) 2: 110-118
10. LEIRISALO M. SKYLV G. KOUSA M. Follow up study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis with special reference to HLA B27. *Arthritis Rheum.* 1982, 25: 249-259.
11. MOLL J.M.H., HASLOCK McRAC I.F., WRIGHT V. Association between ankylosing spondylitis psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine (Balt.)*, 1974, 53: 343-364
12. OLHAGEN B. Post-infective or reactive arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1980, 9: 193-202
13. PARONEN J. Reiter's disease. *Acta Med. Scand.* 1948, 131, (suppl. 212)
14. PATARROYO M.E., WINCHESTER R.J., VEJERANO A., GIBOFISKY A., CHALEM F., ZABRISKIE J.B., KUNKEL H.G. Association of a B cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature*, 1979, 278: 173-174
15. SAIRANEN E., PARONEN I., MAHONEN H., Reiter's syndrome: a follow up study. *Acta Med. Scand.*, 1969, 185, 57-63
16. SEAGER K., BASHIR H.V., GECZY A.F., EDMONDS J., VERRE-TYNDAL DE A. Evidence for a specific B27-associated cell surface marker on lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Nature* 1979, 277: 68-70
17. TOUBERT A. GOMARD E. PHILIPPON A., LEVY J.P., AMOR B. Klebsiella pneumoniae and ankylosing spondylitis AS: a still unresolved link. *Clin. Rheum.* 1986, 5: 131 (abstract)

Estudo da Função Testicular em Doentes com Artrite Reumatóide*

JAIME C. BRANCO⁽¹⁾, VIVIANA TAVARES⁽²⁾, LOURDES ALVOEIRO⁽³⁾, MÁRIO RODRIGUES⁽²⁾, MÁRIO RUI MASCARENHAS⁽⁴⁾, ALBERTO GALVÃO TELES⁽⁵⁾ e M. VIANA QUEIROZ⁽⁶⁾

RESUMO

Estudaram-se 26 doentes do sexo masculino com Artrite Reumatóide (A.R.) clássica ou definida, com idade média de $55,07 \pm 11,57$ 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 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 corticoides, a actividade da doença e a presença ou ausência de alterações sexuais. Estes grupos de doentes foram comparados entre si e com um grupo 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 estavam 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 gonadotropinas 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.

INTRODUÇÃO

O facto de as doenças reumáticas auto-imunes predominarem na mulher e o facto desta predominância feminina diminuir progressivamente com a idade, justi-

* 2.º Prémio Jornadas de Actualização e Avanços em Reumatologia, 1988

⁽¹⁾ Interno com o grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia do Núcleo de Reumatologia (Resp.: Prof. M. Viana Queiróz) do Serviço de Medicina IV (Dir.: Prof. Fernando de Pádua) do Hospital Universitário de Santa Maria.

⁽²⁾ Interno Complementar de Reumatologia do Núcleo de Reumatologia (Resp.: Prof. Viana Queiróz) do Serviço de Medicina IV (Dir.: Prof. Fernando de Pádua) do Hospital Universitário de Santa Maria.

⁽³⁾ Interno Complementar de Medicina Interna do Serviço de Medicina II (Dir.: Prof. Pinto Correia) do Hospital Universitário de Santa Maria.

⁽⁴⁾ Assistente de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Lisboa. Bolseiro da JNICT.

⁽⁵⁾ Professor de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Lisboa. Chefe de Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Santa Maria.

⁽⁶⁾ Assistente Hospitalar com o grau de chefe de serviço de Reumatologia do H.S. Maria. Professor Auxiliar convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

ficaria só por si, o interesse crescente que a imunoenocrinologia, isto é, o estudo das hormonas sobre o sistema imunitário, vem suscitando (1, 2, 3).

Os esteroides sexuais (E.S.) influenciam uma grande variedade de funções normais ou patológicas como por exemplo o grau de artropatia e as alterações do comportamento no Lupus Eritematoso Sistémico, pelo que o estudo do seu metabolismo pode contribuir para a compreensão íntima da inflamação, da resposta imune e provavelmente da doença mental (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Existe evidência clínica e experimental que suporta a hipótese dos E.S. modularem a resposta imune. Esta baseia-se no dimorfismo sexual que existe na resposta imune, na alteração desta resposta provocada pela gonadectomia, pela hormonoterapia esteroide sexual substitutiva e pela gravidez, e na demonstração que os órgãos responsáveis pela função imune, nomeadamente o timo, contêm receptores específicos para os E.S. (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Uma explicação possível para o mecanismo de acção dos E.S. apoia-se na hipótese do estradiol poder inibir a actividade das células T supressoras o que favoreceria a proliferação dos linfócitos B com consequente aumento da produção de auto-anticorpos (11, 13, 14, 17).

Na Artrite Reumatóide (A.R.) os estrogéneos naturais (gravidez) ou sintéticos (anticonceptivos orais) melhoram o quadro clínico que também regride na fase pós-ovulatória (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

A capacidade dos E.S. modularem a resposta imune pode explicar a preponderância da A.R. em mulheres e em homens idosos nos quais é de esperar baixas concentrações séricas de testosterona (20, 21, 24, 25).

Nos homens com A.R. tem sido descrito um certo grau de hipoandrogenismo relativo (26, 27, 28). A corticoterapia, tantas vezes utilizada nestes doentes, pode induzir uma diminuição dos níveis séricos da SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) e da testosterona, esta última provocada pela diminuição da secreção da LHRH hipotalâmica (Luteotrophic releasing hormone) (29). O efeito da corticoterapia crónica sobre o eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal masculino está por determinar em toda a sua extensão (16, 29).

Todos estes factos associados à relativa raridade e informação científica sobre estes assuntos motivaram o nosso interesse pelo estudo da função gonadal em doentes do sexo masculino com A.R.

MATERIAL E MÉTODOS

1) Doentes

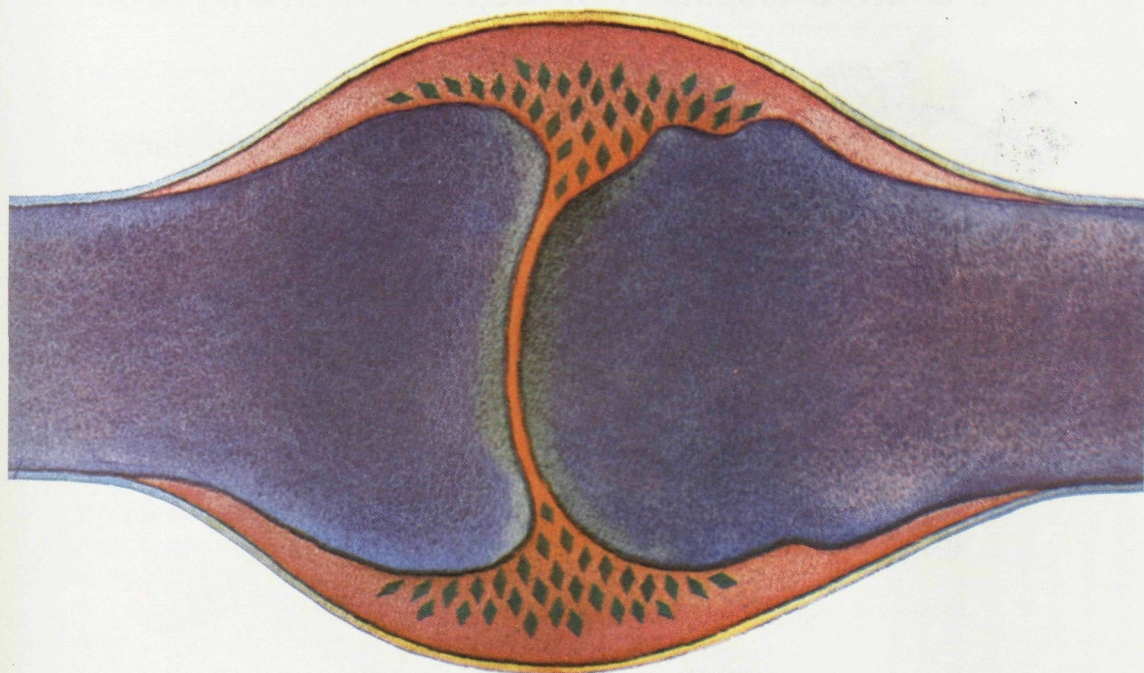
Estudaram-se 26 doentes do sexo masculino com A.R. observados na Consulta de Reumatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, em Lisboa.

Todos os doentes apresentavam uma A.R. clássica ou definida de acordo com os critérios de diagnóstico da American Rheumatism Association (30).

A idade média da população estudada era de $55,07 \pm 11,57$ anos com idades limites entre os 29 e os 73 anos. A idade média de início da doença era de $45,8 \pm 15,07$ anos e a sua duração de $9,3 \pm 6,8$ anos.

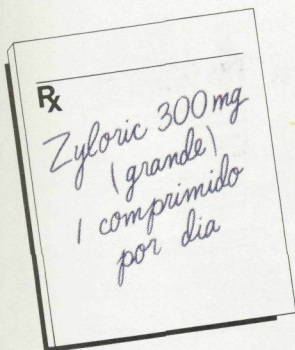
A doença encontrava-se em fase de actividade em 17 doentes (65%) e 10 doentes (39%) estavam submetidos a corticoterapia na dose média de 5,5 mg/dia. (Quadro 1).

ARTRITE GOTOSA A AMEAÇA SILENCIOSA



Zyloric® 300 alopurinol

Reduz os riscos
da artrite gotosa quando
precocemente administrado



- **Zyloric** baixa os níveis de ácido úrico no sangue e na urina
- **Zyloric** aumenta a mobilidade articular
- **Zyloric** tem um perfil geral favorável de efeitos secundários como confirmado pelo programa colaborativo de vigilância de drogas de Boston.

Comparticipação
80%

Informações adicionais a pedido



LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA
Soc. p'quotas - C.R.C.Lx. n.º 38 598 - C. Social 100.000 contos
Rua Visconde de Seabra, 4, e 4 A - 1700 LISBOA
Rua Aires de Ornelas, 16, 1.º-C - 4000 PORTO

Apresentações	Comp.	P.V.P.	Estado	Utente	C.M.T.D.
20 comprimidos	80%	520\$00	416\$00	104\$00	26\$00
60 comprimidos	80%	1.325\$00	1.060\$00	265\$00	22\$00

Calcitonina-Sandoz[®]

(calcitonina sintética de salmão)

100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



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



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

Quadro I. *Características Gerais da População Estudada*

Número:	26
Idade:	55,07 ± 11,55 a (29-73 a)
Idade Início:	45,8 ± 15,07 a (18-73 a)
Duração AR:	9,3 ± 6,83 a (1-26 a)
AR Activa:	17 doentes (65%)
Corticoterapia:	10 doentes (39%)

2) Exame Clínico

2.1 Reumatológico

Os 26 doentes foram submetidos a uma história clínica e a um exame objectivo com o fim de avaliar a actividade da doença, a capacidade funcional e a presença ou ausência de sintomatologia sugestiva de envolvimento sistémico.

Os doentes eram ainda interrogados sobre a terapêutica, quer para a sua doença de base (anti-inflamatórios não-esteróides, corticoides, sais de ouro, penicilamina, imuno-supressores) quer para doenças associadas (nomeadamente antihipertensores e antidepressivos).

2.2 Endocrinológico

No protocolo endocrinológico, realizado na mesma data da observação reumatológica, era investigado o desenvolvimento sexual, o número de filhos, a existência de alterações da libido e/ou da função eréctil.

O exame clínico averiguava a existência de alterações e dimensões testiculares, alteração do sistema piloso e a presença de ginecomastia.

3) Exames laboratoriais

Na mesma data do exame clínico foram efectuadas colheitas de sangue para determinação dos valores basais de gonadotrofinas (LH e FSH) e prolactina (PRL) e ainda os valores aos 30, 60 e 90 minutos após a estimulação com 200 µg IV de TRH e 100 µg IV de LHRH.

Dosearam-se os valores de testosterona total, testosterona livre, SHBG e 17β — estradiol aos — 20 e 0 minutos, sendo considerado como valor basal a média dos valores doseados.

Todas as colheitas foram realizadas entre as 9 e as 11 horas da manhã.

Para o doseamento por método radioimunológico de LH e FSH foram utilizados kits do Radiochemical Centre. Para determinação da PRL utilizou-se o kit da Kornig. A testosterona total, testosterona livre e o 17β — estradiol foram doseados com kits de Diagnostic Production Corporation, e a SHBG com kits Pharmos Diagnostic. A TRH utilizada foi a Relefact (Hoechst), e a LHRH foi a Stimo-LH Gonadoreline (Roussel).

4) Análise dos Resultados

A população estudada foi dividida em grupos consoante a idade, a terapêutica com corticóides, a actividade da doença e a presença ou ausência de alterações sexuais. Em relação à idade foram considerados dois grupos: um integrando os

doentes que apresentavam idade igual ou superior à média e outro os doentes com idade inferior à média (respectivamente > 55 anos e < 55 anos). (Quadro II).

Quadro II. *População Estudada de Acordo com a Idade, a Terapêutica Esteróide, Actividade da AR e a Presença de Alterações Sexuais*

Grupo	Características	N.º Doentes	Idade Média (anos) \pm DP
I	Pop. Total	26	55,07 \pm 11,55
II	< 55	14	46,07 \pm 6,37
III	> 55	12	65,58 \pm 6,08
IV	c/cortic.	10	58,50 \pm 10,04
V	s/cortic.	16	52,94 \pm 11,92
VI	< 55 c/cortic.	4	48,75 \pm 5,93
VII	< 55 s/corti.	10	45 \pm 6,23
VIII	> 55 c/cortic.	6	65 \pm 6,24
IX	> 55 s/cortic.	6	66,17 \pm 5,8
X	AR activa	17	54,59 \pm 11,45
XI	AR inactiva	9	56 \pm 11,69
XII	c/alt. sexuais	14	57,64 \pm 12,66
XIII	s/alt. sexuais	12	52,08 \pm 9,26

Todos os valores encontrados foram comparados com os de uma população de controlo escolhida entre indivíduos saudáveis, com idades semelhantes (54,27 \pm 10,78 anos) e que não estavam submetidos a qualquer terapêutica.

Para a LH, FSH e a PRL foi determinado o pico e a percentagem de aumento em relação ao valor basal após estimulação com LHRH/TRH e calculada a área de resposta ao estímulo.

Os métodos estatísticos utilizados foram os testes T de Student e X^2 (chi quadrado).

Como estatisticamente significativos foram considerados os valores de p menores que 0,05 calculados pela aplicação das tabelas de Fisher e Yates (31, 32).

RESULTADOS

1) Alterações Sexuais

Dos 26 doentes estudados 14 (53,8%) referiram alterações sexuais que se traduziram por disfunção erétil em 12 doentes (46%) e por diminuição da libido em 9 doentes (35%).

A doença estava em actividade em 11 dos doentes que referiram alterações sexuais (78,6%).

Dos doentes que referiam alterações sexuais 57% (8 doentes) tinham mais de 55 anos.

Estas alterações surgiram em 70% (7 casos) dos doentes que estavam submetidos a corticoterapia, o que, embora mais frequente que nos doentes não sujeitos a tal terapêutica (43,8% referiam alterações) não era estatisticamente significativo ($p=0,367$).

Na população com menos de 55 anos as alterações sexuais foram também mais frequentes no grupo que fazia corticoides (75% no grupo sob corticoides e 30% no grupo sem corticoides).

Na população com mais de 55 anos não se encontrou qualquer diferença, sendo as alterações sexuais referidas por 66,7% dos doentes, tanto no grupo com corticoides como no grupo sem corticoides (Quadro III).

Quadro III. Distribuição das Alterações Sexuais

Grupo	N.º Doentes	c/alt. sexuais	%
Total	26	14	53,8
< 55			
c/cort.	4	3	75
s/cort.	10	3	30
> 55			
c cort.	6	4	66,7
s/cort.	6	4	66,7

2) LH (Quadro IV)

O valor médio de LH basal encontrado na população total foi de $7,68 \pm 5,77$ m UI/ml. Após estimulação o valor máximo encontrado foi $39,47 \pm 21,50$ m UI/ml, o que representa em média, um aumento de 7,18 vezes.

Comparando estes resultados com o grupo de controlo verifica-se que os valores basais são mais baixos nos doentes, embora esta diferença não seja significativa ($p=0,090$). Após a estimulação verifica-se na população doente uma percentagem de aumento consideravelmente maior que no grupo de controlo (7,18 contra 5,21 vezes) embora sem significado estatístico ($p=0,093$).

O valor basal de LH encontrado nos doentes com alterações sexuais ($8,27 \pm 6,18$) não variava consideravelmente dos que não referiam estas queixas, não se tendo encontrado qualquer diferença significativa após a estimulação.

Nos doentes com A.R. em actividade o valor basal era mais elevado ($8,41 \pm 6,12$) do que os do grupo com A.R. inactiva ($6,32 \pm 4,76$) e após estimulação notou-se na população com doença inactiva um aumento significativo da LH quando comparado com o aumento do grupo com doença activa ($p=0,04$).

No grupo de doentes com menos de 55 anos (grupo II) o valor basal de LH era, em média, mais baixo ($6,18 \pm 2,77$) do que nos doentes com mais de 55 anos (grupo III) ($9,44 \pm 7,53$) embora esta diferença não fosse significativa. Após estimulação não se verificaram diferenças importantes entre os dois grupos.

Comparados os resultados do grupo II com o grupo de controle com menos de 55 anos não se encontraram resultados significativos. Relativamente aos doentes do grupo III o valor basal encontrado ($9,44 \pm 7,58$) era menor mas não de forma significativa que os da população de controlo com idade semelhante ($22,46 \pm 33,67$). No entanto após a estimulação a percentagem da resposta em relação ao valor basal foi significativamente superior no grupo de doentes quando comparado com o grupo de controlo ($p=0,02$). Esta diferença na resposta à estimulação era ainda superior nos indivíduos com mais de 55 anos que não estavam submetidos a corticoterapia (grupo IX) quando comparado com o mesmo grupo de controlo ($p=0,006$).

O valor basal de LH no grupo IV (doentes com corticóides) era mais elevado ($8,82 \pm 6,57$) do que o encontrado no grupo V (doentes sem corticoides). Após estimulação a percentagem do aumento em relação ao valor basal era no entanto consideravelmente maior (8,26 vezes) no grupo V do que no grupo IV (5,46 vezes) embora de forma não significativa ($p=0,079$).

Quadro IV. Valores de LH (mUI/ml).

Grupo	M Basal	M Pico	M Aumento (n.º vezes)
I	$7,68 \pm 5,77$	$39,47 \pm 21,90$	$7,18 \pm 4,80$
II	$6,18 \pm 2,77$	$41,59 \pm 25,27$	$7,19 \pm 4,04$
III	$9,44 \pm 7,58$	$37 \pm 16,81$	$7,17 \pm 5,56$
IV	$8,82 \pm 6,57$	$32,29 \pm 26,39$	$5,46 \pm 2,86$
V	$6,97 \pm 5,08$	$39,59 \pm 18,54$	$8,26 \pm 5,41$
VI	$6,40 \pm 4,14$	$44,22 \pm 36,39$	$6,17 \pm 2,03$
VII	$6,09 \pm 1,95$	$40,54 \pm 18,98$	$7,6 \pm 4,54$
VIII	$10,44 \pm 7,35$	$36 \pm 15,83$	$4,98 \pm 3,22$
XI	$8,43 \pm 7,68$	$38 \pm 17,67$	$9,35 \pm 6,47^*$
X	$8,4 \pm 6,12$	$39,23 \pm 22,58$	$5,97 \pm 3,62^\dagger$
XI	$6,32 \pm 4,76$	$39,93 \pm 20,54$	$9,46 \pm 5,82$
XII	$7,18 \pm 5,35$	$37,35 \pm 24,67$	$6,70 \pm 4,02$
XIII	$8,27 \pm 6,18$	$41,95 \pm 17,82$	$7,73 \pm 5,52$

* $p=0,006$ versus grupo controlo com > 55 anos

† $p=0,04$ versus grupo XI

A comparação entre os grupos VI, VII, VIII e IX não revelou alteração significativa quer em relação aos valores basais da LH quer em resposta à estimulação.

A análise das áreas de resposta ao estímulo com LHRH não revelou qualquer diferença entre os vários grupos quando comparados entre si ou com os grupos de controlo.

3) FSH (Quadro V)

O valor médio basal de FSH determinado na população total foi de $6,68 \pm 5,12$ mUI/ml, com valores máximos após a estimulação de $11,58 \pm 7,61$, o que correspondeu, em média, a um aumento de 2,32 vezes.

Tanto os valores basais como os encontrados em resposta à estimulação (aos 30', 60' e 90') eram mais baixos que os determinados na população de controlo. No entanto a percentagem de aumento da FSH em resposta ao estímulo quando comparado com o grupo controlo era significativamente superior na população doente ($p < 0,05$).

O valor basal de FSH do grupo II não diferia do encontrado para o grupo III embora este fosse mais elevado. Após a estimulação também não se encontrou diferença entre os dois grupos. A comparação com os grupos de controlo com a mesma idade revelou no entanto valores significativamente mais baixos de FSH basal ($p = 0,04$) no grupo II quando comparado com o respectivo grupo de controlo, diferença esta que não existia em relação ao grupo III.

Relativamente à corticoterapia não se encontraram diferenças significativas entre a população com (grupo IV) e sem (grupo V) esta terapêutica. No entanto a população com menos de 55 anos que estava submetida a corticoterapia revelava, após estimulação uma percentagem de respostas relativamente ao valor basal, significativamente inferior ($p < 0,05$), quando comparado com o grupo da mesma idade que não fazia essa terapêutica. A resposta à estimulação era ainda significa-

Quadro V. Valores de FSH (mUI/ml)

Grupo	M Basal	M Pico	M Aumento (n.º vezes)
I	$6,68 \pm 5,12$	$11,58 \pm 7,61$	$2,32 \pm 2,13^*$
II	$5,22 \pm 3,23$	$10,45 \pm 8,30$	$1,96 \pm 0,69^{**}$
III	$8,37 \pm 6,27$	$12,89 \pm 6,47$	$2,74 \pm 2,99$
IV	$6,95 \pm 5,16$	$10,3 \pm 5,47$	$1,83 \pm 1,13^{***}$ ****
V	$6,51 \pm 5,08$	$12,33 \pm 8,60$	$2,63 \pm 2,52$
VI	$5,06 \pm 1,14$	$6,95 \pm 0,80$	$1,47 \pm 0,27$
VII	$5,29 \pm 3,75$	$11,85 \pm 9,45$	$2,16 \pm 0,71$
VIII	$8,21 \pm 6,30$	$12,65 \pm 6,03$	$2,07 \pm 1,39$
IX	$8,53 \pm 6,23$	$13,13 \pm 6,87$	$3,42 \pm 3,89$
X	$6,43 \pm 4,65$	$10,48 \pm 5,96$	$1,93 \pm 1$
XI	$7,15 \pm 5,87$	$13,46 \pm 9,67$	$3,06 \pm 3,22$
XII	$7,20 \pm 6,23$	$11,49 \pm 7,31$	$2,69 \pm 2,81$
XIII	$6,07 \pm 3,28$	$11,68 \pm 7,94$	$1,89 \pm 0,56$

* $p < 0,05$ versus grupo controlo

** $p = 0,04$ versus grupo controlo com < 55 anos

*** $p < 0,05$ versus grupo V

**** $p = 0,03$ versus grupo controlo com > 55 anos

tiva ($p=0,03$) quando se comparava este grupo de doentes sem corticoides com o grupo controlo da idade, que partindo de valores basais mais altos, respondia menos (1,67 vezes) do que o grupo de doentes (2,16 vezes). Facto semelhante não se verificou nos grupos com mais de 55 anos quer estivessem ou não submetidos a corticoterapia, mesmo quando comparados com o respectivo grupo de controlo.

Quer os doentes que apresentavam doença em actividade quer os que referiram alterações sexuais não revelaram diferenças quer da FSH basal, quer após estimulação, quando comparados com os que tinham doença inactiva ou que não apresentavam alterações sexuais respectivamente.

A análise das áreas de resposta ao estímulo também não demonstrou qualquer diferença quando comparados os vários grupos entre si.

4) PRL (Quadro VI)

A PRL foi determinada em 25 doentes. O valor médio basal encontrado na população com A.R. foi de $6,42 \pm 3,40$ ng/ml, com valores máximos após estimulação de $35,69 \pm 30,50$, o que correspondeu a um aumento de 6,73 vezes. Estes valores não diferiram significativamente dos encontrados no grupo controlo.

Na comparação entre os grupos II e III verificou-se que os doentes do grupo III apresentavam valores de PRL basal superiores ($7,57 \times 3,85$) aos encontrados no grupo II ($5,43 \times 2,59$) embora não significativos ($p=0,057$). Os doentes mais idosos (grupo III) revelaram no entanto uma resposta mais fraca à estimulação com pico inferior e, principalmente, com percentagem de resposta significativamente inferior ($p=0,02$) quando comparados com os mais novos (grupo II). Em comparação com os grupos de controlo com idades idênticas não se encontraram diferenças significativas.

Quadro VI. Valores de PRL (ng/ml)

Grupo	M Basal	M Pico	M Aumento (n.º vezes)
I	$6,42 \pm 3,40$	$35,69 \pm 30,50$	$6,73 \pm 5,71$
II	$5,43 \pm 2,59$	$43,21 \pm 36,85$	$8,71 \pm 6,72$
III	$7,57 \pm 3,85$	$26,92 \pm 16,99$	$4,42 \pm 2,84^*$
IV	$6,85 \pm 3,15$	$39,40 \pm 30,17$	$7,21 \pm 5,74$
V	$6,15 \pm 3,53$	$33,38 \pm 30,48$	$6,44 \pm 5,67$
VI	$5,72 \pm 3,34$	$46,75 \pm 40,05$	$10,07 \pm 7,30$
VII	$5,31 \pm 2,21$	$41,80 \pm 35,39$	$8,17 \pm 6,39$
VIII	$7,60 \pm 2,77$	$34,50 \pm 19,70$	$5,30 \pm 3,21$
IX	$7,55 \pm 4,68$	$19,33 \pm 8,62$	$3,55 \pm 2,07$
X	$6,38 \pm 2,81$	$40,59 \pm 37,55$	$7,12 \pm 4,92$
XI	$6,49 \pm 4,30$	$26,44 \pm 23,58$	$6 \pm 6,90$
XII	$6,41 \pm 3,78$	$36,14 \pm 35,73$	$6,74 \pm 5,39$
XIII	$6,43 \pm 2,91$	$35,17 \pm 22,93$	$6,72 \pm 6,07$

* $p=0,02$ versus grupo II

Os doentes submetidos a corticoterapia (grupo IV) não apresentaram valores significativamente diferentes quer em relação aos valores basais quer em resposta ao estímulo, quando comparados com o grupo que não fazia corticóides. Nos doentes que não faziam corticoterapia a média destes valores era inferior, embora não significativa, nos doentes com menos de 55 anos quando comparada com o grupo mais idoso (grupo IX) revelando este uma resposta ao estímulo inferior ao grupo mais jovem ($p=0,06$), do que resultou uma área de resposta ao estímulo significativamente inferior ($p<0,05$) no grupo IX.

Esta diferença de resposta ao estímulo verificou-se também quando comparado o grupo IX com o grupo VIII mantendo o grupo IX valores de resposta ao estímulo inferiores ao do grupo VIII, embora partindo de valores basais idênticos.

A análise das áreas de resposta ao estímulo, tal como em relação às gonadotrofinas, não revelou diferenças significativas entre os grupos analisados.

Não se encontraram diferenças significativas nos grupos com alterações sexuais ou com doença activa quando comparados com os que não apresentavam estas características.

5) Testosterona Total (Quadro VII)

A testosterona basal na população doente foi, em média, $4,94 \times 2,24$ ng/ml. Estes valores não diferiram significativamente quando em comparação com os encontrados no grupo controlo.

O valor de testosterona encontrado no grupo de doentes com mais de 55 anos ($3,75 \pm 2,14$) foi significativamente inferior ($p=0,005$) ao encontrado nos doentes mais novos ($5,96 \times 1,78$). Quando comparados estes grupos com os grupos de controlo com idades idênticas não se encontraram no entanto quaisquer diferenças significativas.

Quadro VII. Valores de Testosterona (ng/ml), Testosterona Livre (pg/ml), SHBG (nmol/l), E Estradiol (pg/ml)

Grupo	Testosterona	Testosterona Livre	SHBG	Estradiol
I	4,94 ± 2,24	19,05 ± 8,71	34,15 ± 11,72	43,30 ± 32,01
II	5,96 ± 1,78	20,95 ± 8,26	34,48 ± 12,94	46,33 ± 33,16
III	3,75 ± 2,14*	16,83 ± 8,69	33,64 ± 10,07	40 ± 30,13
IV	4,87 ± 2,46	18,86 ± 9,43	34 ± 13,46	41,12 ± 30,96
V	4,98 ± 2,10	19,17 ± 8,22	34,23 ± 10,54	44,64 ± 32,60
VI	5,95 ± 2,19	23,75 ± 3,85	30,25 ± 15,61	35,25 ± 9,04
VII	5,97 ± 1,58	19,83 ± 9,23	36,50 ± 11,03	51,80 ± 39,19
VIII	4,15 ± 2,36	15,61 ± 10,58	37 ± 10,53	46 ± 40,11
IX	3,35 ± 1,81**	18,06 ± 6,01	30,83 ± 8,73	35 ± 16,39
X	5,10 ± 2,41	18,87 ± 8,91	34,03 ± 11,34	42,43 ± 35,29
XI	4,64 ± 1,84	19,39 ± 8,29	34,38 ± 12,45	44,94 ± 24,64
XII	4,98 ± 2,77	20,73 ± 8,83	31,62 ± 10,09	45,42 ± 35,89
XIII	4,89 ± 1,39	17,09 ± 8,13	37,14 ± 12,77	40,55 ± 25,87

* $p=0,005$ versus grupo II

** $p=0,006$ versus grupo VII

Nos doentes do grupo IV os valores também não eram diferentes dos encontrados para o grupo V.

Quando comparados os doentes que não estavam submetidos a corticoterapia verificava-se uma diferença muito significativa ($p \div 0,006$) quando comparados os doentes mais novos com os mais idosos, apresentados estes valores inferiores, embora sem significado quando comparados com o grupo controlo com idade idêntica.

A análise dos restantes grupos não revelou qualquer diferença estatisticamente significativa.

6) Testosterona Livre (Quadro VII)

O doseamento de testosterona livre na população com A.R. foi em média de $19,05 \pm 8,71$ pg/ml. Esta não foi diferente da encontrada na população controlo, em que a testosterona livre só foi doseada em 7 indivíduos.

Na comparação entre os vários grupos não se encontrou qualquer variação significativa relativamente ao valor de testosterona livre.

7) SHBG (Quadro VII)

A SHBG foi doseada em 24 doentes, tendo-se encontrado um valor médio de $34,15 \pm 11,72$ nmol/l. Este valor não diferiu do encontrado no grupo de controlo, onde a SHBG foi determinada em 6 homens.

A análise dos valores encontrados nos vários grupos não revelou qualquer diferença significativa. Não se considerou a comparação com os grupos de controlo relativamente às idades dado o número de valores determinados nesta população (2 e 4 indivíduos com mais e menos de 55 anos respectivamente).

8) 17β -Estradiol (Quadro VIII)

Os valores de 17β -estradiol foram determinados em 23 doentes, sendo a média de $43,30 \pm 32,01$ pg/ml, não diferentes da encontrada para o grupo de controlo ($51,02 \pm 31,64$).

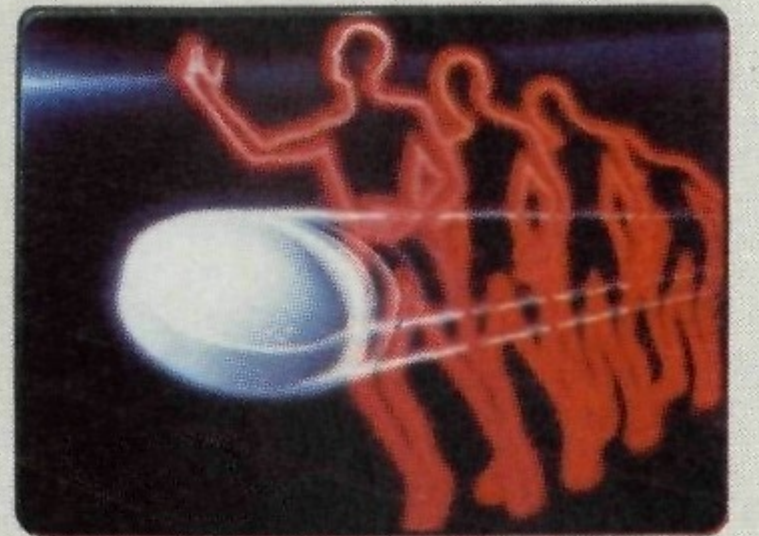
Em relação ao 17β -estradiol não se encontrou diferença significativa na comparação dos resultados obtidos nos vários grupos.

DISCUSSÃO

As doenças crónicas, particularmente as que condicionam estados dolorosos, podem alterar o controlo hipotalâmico de secreção de gonadotrofinas ou originar disfunção testicular (3, 26, 27). Além disso e no caso específico da A.R. podem existir limitações significativas da actividade sexual devido à diminuição do desejo e à redução da capacidade mecânica (26).

Tal como estudo de Gordon e col (26) e ao contrário de Nowlin e col. (33) encontrámos alterações sexuais em elevado número de doentes (54%). Realça-se o facto de a idade média dos doentes do nosso estudo ser igual à de Gordon e col. (26) (55 anos) e inferior à de Nowlin (59 anos). Comparando a nossa casuística com a de Gordon e col. (26) as percentagens encontradas para a disfunção eréctil

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

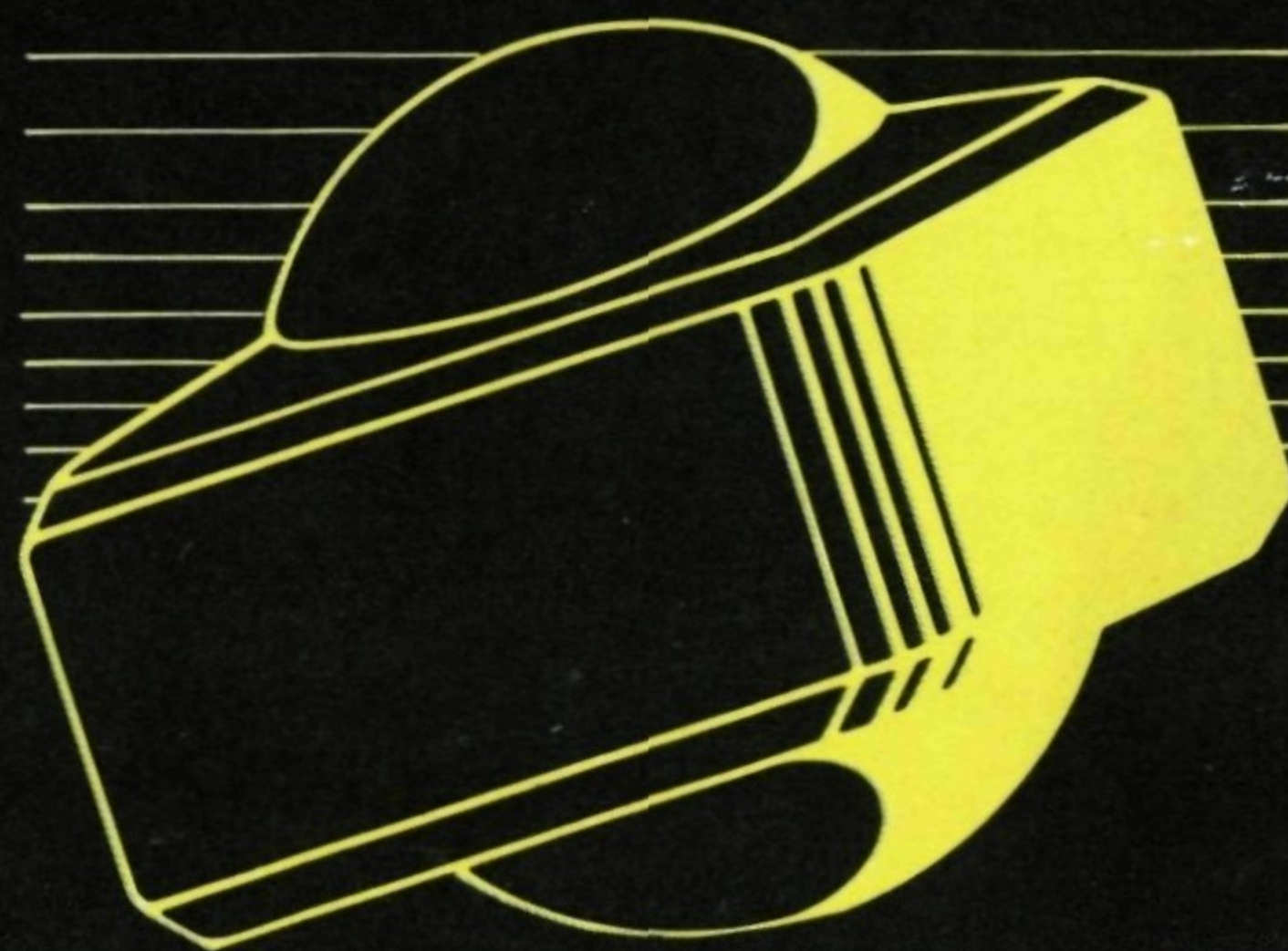


Divisão Farmacêutica Rhône-Poulenc
Laboratórios Vitória, S.A.
Venda Nova - Amadora

CONTRIBUINTE N.º 500162220 CAPITAL SOCIAL — 150.000.000\$00
REGISTADA NA CONSERVATÓRIA DO REGISTO COMERCIAL DE AMADORA SOB O N.º 43

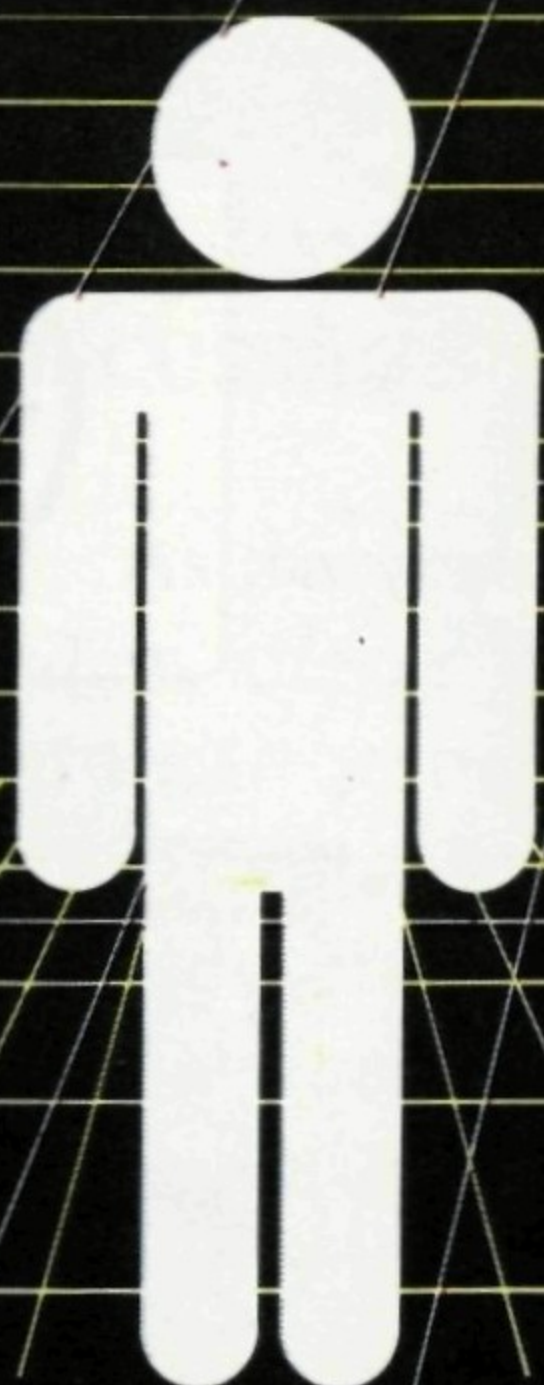
Ridaura[®]

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE



MELHORA OS PARÂMETROS

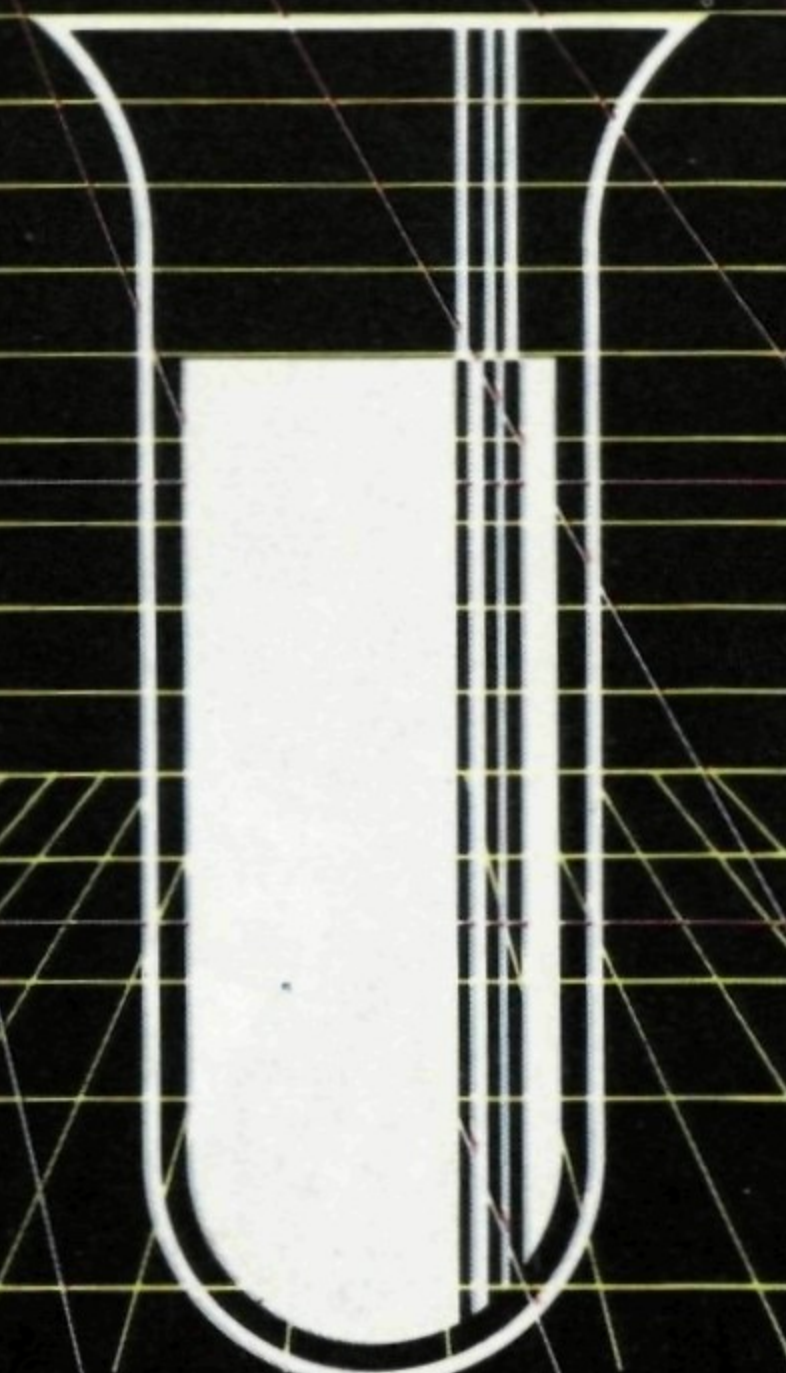
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4355\$00 (S.N.S. 2177650)
P.V.P. 100 comp. 6650\$00 (S.N.S. 3325\$00)

foram respectivamente de 46% e 33% sendo a diminuição da libido referida por 35 e 50% dos doentes. Devido ao facto de ser muitas vezes difícil esclarecer de modo perfeito a diferença entre aqueles dois parâmetros, pensamos não existirem diferenças sensíveis entre estes resultados.

Entre os nossos doentes as alterações sexuais foram mais frequentes nos que apresentavam doença activa, nos mais idosos e nos que estavam submetidos a corticoterapia. A influência dos corticoides não se fez sentir nos doentes mais idosos. Não encontramos na literatura qualquer comparação de carácter idêntico, o que apoia a necessidade de realização de maior número de estudos nesta área.

Nenhum dos parâmetros laboratoriais endócrinos avaliados apresenta diferenças significativas quando comparados os doentes com e sem alterações sexuais, quer para os valores basais quer para os valores após estimulação com LHRH-TRH.

A comparação dos doseamentos hormonais entre os 26 doentes e o grupo controlo apenas revelou um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na resposta da FSH à estimulação que foi maior no grupo com A.R. Os doentes com A.R., no entanto, apresentavam valores basais de FSH inferiores. A associação de FSH à LHRH, na A.R., é a favor de uma disfunção hipotalâmica. Gordon e col. (26) obtiveram uma diferença significativa ($p < 0,05$) para os valores basais, quer de FSH quer de LH, que eram mais elevados nos doentes que nos controlos. Este grupo não avaliou a reserva hipofisária em gonadotrofinas.

No que respeita à comparação entre os doentes com doença activa e os que apresentavam A.R. inactiva apenas um dos parâmetros laboratoriais apresentou diferença estatisticamente significativa — a resposta da LH à estimulação foi superior ($p = 0,04$) nos doentes em que a doença estava quiescente. Na literatura só encontramos uma referência em que se comparou doentes com A.R. em actividade e A.R. inactiva (34). Estes Autores também não encontraram diferenças significativas para os doseamentos basais de LH, FSH, testosterona total, testosterona livre e 17β — estradiol. Estes A.A. não executaram provas de estimulação com LHRH.

Quando se comparou a resposta da LH à estimulação com LHRH, nos grupos com mais 55 anos de doentes e controlo, o aumento foi significativamente superior nos primeiros ($p = 0,02$). Esta diferença foi ainda mais evidente ($p = 0,006$) quando a comparação se realizou entre os doentes com mais de 55 anos não submetidos a corticóides e os controlos com a mesma idade. Estas alterações apoiam a hipótese de uma disfunção hipotalâmica em relação à LH nos doentes com A.R. e mais de 55 anos.

Os valores basais de FSH foram significativamente diferentes ($p = 0,04$) quando comparados os doentes com menos de 55 anos e os controlos do mesmo grupo etário, sendo menores para os primeiros.

Entre o grupo de doentes mais jovens, quando comparada a resposta da FSH à estimulação entre os que tomavam e os que não tomavam corticoides verificou-se um aumento mais pronunciado e significativo ($p < 0,05$) nos últimos. Estes doentes, com menos de 55 anos e livres de corticoterapia, também apresentaram uma resposta mais ampla e significativa ($p < 0,05$) da FSH à estimulação do que os controlos com a mesma idade.

Quando comparada a resposta da PRL à estimulação com TRH esta foi significativamente maior ($p = 0,02$) nos doentes mais novos em relação aos mais idosos, não havendo diferenças para os valores basais o que está de acordo com os resultados de Gordon e col (26).

Os doentes mais idosos apresentaram, como seria de esperar, valores de testosterona total significativamente inferiores quer quando se compararam os grupos globais para as idades (grupos II e III) ($p=0,005$) quer quando a comparação incidia sobre os doentes não submetidos a corticoterapia com mais e com menos de 55 anos (grupos VII e IX) ($p=0,006$).

Não se encontrou qualquer diferença significativa entre os valores de testosterona total nos vários grupos de doentes e de controlos. Estes resultados contrariam os de Gordon e col. (26) e os de Cutolo e col (27), que encontraram níveis significativamente inferiores ($p<0,05$) de testosterona total nos doentes do que nos controlos, e estão de acordo com os resultados obtidos por Nowlin e col. (33) e Spector e col. (34) nos quais, embora os valores da testosterona total fossem mais baixos nos doentes, não apresentavam significado estatístico.

Os valores de testosterona livre, SHBG e 17β —estradiol não apresentaram qualquer diferença significativa entre os vários grupos de doentes ou destes com os controlos. No entanto os dois primeiros parâmetros só foram determinados em respectivamente 7 e 6 controlos. Talvez se fique a dever, pelo menos em parte, a este facto a dissemelhança destes resultados com os encontrados por Gordon e col. (26) e Spector e col. (34) nos quais a testosterona livre se apresentou significativamente inferior (respectivamente $p<0,01$ e $p=0,02$) nos doentes em comparação com os controlos. No entanto os nossos dados estão mais uma vez de acordo com os descritos por Nowlin e col. (33).

CONCLUSÕES

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

- 1) As alterações sexuais ocorreram em 54% dos doentes que eram em média 5,5 anos mais idosos que os que não apresentavam aquelas alterações.
- 2) As alterações sexuais ocorreram predominantemente (embora não significativamente) na população com mais de 55 anos e nos doentes sob corticoides. Contudo, na população com mais de 55 anos a corticoterapia não se associou às alterações sexuais. Nos doentes sob corticóides a idade não interferiu sobre as alterações sexuais.
- 3) A A.R. não inibiu a função testicular nos doentes estudados.
- 4) Não se apreciou qualquer associação entre a actividade da doença e os valores da testosterona total bem como desta com as alterações sexuais.
- 5) Os valores de testosterona total foram significativamente ($p=0,005$) mais elevados na população doente mais jovem.
- 6) Nos doentes não submetidos a corticóides os valores de testosterona total foram significativamente ($p=0,006$) mais elevados na população mais jovem. Na população com idade inferior a 55 anos a corticoterapia parece interferir com a produção de testosterona total.
- 7) Nos doentes com A.R. o estudo, basal e dinâmico, da LH e da FSH parece demonstrar um aumento da reserva hipofisária e a existência duma disfunção hipotalâmica.
- 8) É importante e necessária a execução de estudos cooperativos por Reumatologistas e Endocrinologistas tendo em vista a identificação das alterações e anormalias hormonais que podem estar presentes em doentes com afecções reumáticas específicas e da sua relação com a informação sobre a actividade sexual.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a Ana Luisa Pinheiro de Melo a dactilografia cuidada do texto.

BIBLIOGRAFIA

1. Lahita R., Bradlow L., Fishman J. and Konkez H. — Estrogen Metabolism in SLE. Patients and family Members. *Arth. Rheum.*, 25 (7): 843-846, 1982.
2. Lahita R., Bradlow L., Ginzler F., Paug S. and New M. — Low Plasma Androgens in Women with SLE. *Arth. Rheum.*, 30 (3): 241-248, 1987.
3. Lahita R. — Sex Steroids and the Rheumatic Diseases. *Arth. Rheum.*, 28 (2): 121-126, 1985.
4. Lahita R., Chiorazzi N., Gibofsky A., Winchester R.J., and Kunkel H.G. — Familial SLE in Males. *Arth. Rheum.*, 26 (1): 39-44, 1983.
5. Lahita R.G., Kunkel H.G. and Bradlow H.L. — Increased Oxidation of Testosterone in SLE. *Arth. Rheum.*, 26 (12): 1517-1521, 1983.
6. Berczi I., Nagy E., ASA S.L. and Kovacs K. — The Influence of Pituitary Hormones on Adjuvant Arthritis. *Arth. Rheum.*, 27 (6): 682-688, 1984.
7. Barbier A., Breliere J.E. and Roncucci R. — Preliminary Study of Testosterone Levels in Rats with Adjuvant Arthritis. *Arth. Rheum.*, 28 (8): 959-60, 1985.
8. Jungers P., Nahool K., Pélissier C., Dougados M., Athea N., Tron F. and Bach J.F. — Étude des Androgènes Plasmatiques chez les Femmes Atteintes de LES. *Presse Med.*, 12 (11): 685-688, 1983.
9. Nowlin N., Zwillich S., Brick J. and Carlson H. — Male Hypogonadism and Scleroderma. *J. Rheumatol.*, 12 (3): 605-606, 1985.
10. Jungers P., Dougados M., Pélissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre P. and Bach J.F. — Influence of oral contraceptive therapy on the activity of SLE. *Arth. Rheum.*, 25 (6): 618-623, 1982.
11. Weinstein J. and Berkovich Z. — Testosterone Effect on bone marrow, Thimus and Suppressor T Cells in the (NZB×NZW) in the F₁ Mice: its Relevance to Autoimmunity. *J. Immunology*, 126 (3): 998-1002, 1981.
12. Luster M.I., Hayes H.T., Korach K., Tucker A.N., Dean J.H., Greenlee W.F. and Boorman G.A., — Estrogen Immunosuppression is Regulated through Estrogenic Responses in the Thymus. *J. Immunology*, 133 (1): 110-116, 1984.
13. Grossman C.J. — Regulation of the Immune System by Sex Steroids. *Endocrine Reviews*, 5 (3): 435-455, 1984.
14. Grossman C.J. — Interaction Between the Gonadal Steroids and the Immune System. *Science*, 227: 257-261, 1985.
15. Inman R.D., Jovanovic L., Markenson J.A., Longcope E., Dawood M.J. and Lockshin M.D. — Systemic Lupus Erythematosus in Men. Genetic and Endocrine Features. *Arch. Intern. Med.*, 142: 1813-1815, 1982.
16. Golsteyn E.J. and Fritzcer M.J. — Reviews: The Role of the Thymus-Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis in Normal Immune Processes and Autoimmunity. *J. Rheumatol.*, 14 (5): 982-990, 1987.
17. Cohen J., Danez L., Cordier G., Saez S. and Revil Lard J.P. — Sex Steroid Receptors in Peripheral T Cells: Absence of Androgen Receptors and Restriction of Estrogen Receptors to OKT8 Positive Cells. *J. Immunology*, 131 (6): 2767-2771, 1983.
18. Cutolo M., Balleari E., Giusti M., Monachesi M. and Accardo S., — Sex Hormone Status in Women Suffering from Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 13 (6): 1019-1023, 1986.
19. Holmdahl R., Jansson L. and Andersson M. — Female Sex Hormones Suppress Development of Collagen — Induced Arthritis in Mice. *Arth. Rheum.*, 29 (12): 1501-1509, 1986.
20. Benhamou C. and randley M. — Influence de la Grossesse et de l'état Hormonale sur la Polyarthrite Rhumatoïde. *Presse Med.*, 12 (36): 2223-2224, 1983.
21. Spector T.D., Perry L.A., Turb G. and Huskisson E.C. — Androgen Status of Female with RA. *Br. J. Rheumatol.*, 26 (4): 316-318, 1987.
22. Nicholas N.S. — The Effects of Pregnancy on the Rheumatic Diseases. *Br. J. Rheumatol.*, 26 (6): 403-5, 1987.

23. Del Junco D.J., Annegers J.F., Luthra H.S., Coulam C.B., and Kurland L.T. — Do Oral Contraceptives Prevent Rheumatoid Arthritis? *Jama*, 254 (14): 1938-1941, 1985.
24. Linos A., Worthington J.W., Dhallon W.M. and Kurland L.T. — Case-Control Study of Rheumatoid Arthritis and Prior Use of Oral Contraceptives. *Lancet*, 11: 1299-1300, 1983.
25. Stearns E.L., Mac Donnel J.A., Kaufman B.J., Padua R., Lucman T.S., Winter J.S.D. and Faiman C. — Declining Testicular Function with Age. *Am. J. Med.*, 57: 761-766, 1974.
26. Gordon D, Beastall G.H., Thomson J.A. and Sturrock R.D. — Androgenic Status and Sexual Function in Males with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Quart. J. Med.*, 231: 671-679, 1986.
27. Cutolo M, Balleari E., Accardo S., Samanta E., Cimmino M.A., Giusti M., Monachesi M. and Lomeo A. — Preliminary Results of Serum Androgen Level Testing in Men with Rheumatoid Arthritis. *Arth. Rheum.*, 27 (8): 958-959, 1984.
28. Lamotte M., Labrousse C., Perrault M.A., Kleinknecht D. and Rozenbaum H. — Polyarthrite Rhumatoide Sévère, Diabète insulino-Résistant, Syndrome de Klinefelter. *Sem. Hôp. Paris*, 41 (9): 525-528, 1965.
29. Mac Adams M.R., White R.H., Chipps B.E. — Reduction of Serum Testosterone Levels During Chronic Glucocorticoid Therapy. *Ann. Intern. Med.*, 104: 648-651, 1986.
30. Primer on the Rheumatic Diseases — 8th Ed. Arthritis Foundation, Atlantia, 1983.
31. Swinscon TDV — Statistics at Square one, 4th Ed. British Medical Association, London, 1978.
32. Levin, J. — Estatística aplicada a Ciências Humanas. 2.^a Ed. Harbra, São Paulo, 1978.
33. Nowlin N.S., Brick J.E., Weaver D.J., Wilson D.A., Judd H.L., LU J.K.H. and Carlson H.E. — Impotence in Scleroderma. *Ann. Intern. Med.*, 104: 794-798, 1986. PA
34. Spector T., Perry L.A., Tubb G. and Huskinson E.C. — Low Free testosterone Levels in Rheumatoid Arthritis. *Br.J. Rheumatol.*, 26 (Suppl.): 1, 1987.

O Valor do Electroencefalograma no Neurolupus

J.A. CANAS DA SILVA*, TERESA PAIVA**, JOHN P. FOREID***, J.C. ROMFU**** F VIANA QUEIROZ*****

RESUMO

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) afecta frequentemente e de uma forma polimorfa o Sistema Nervoso Central. As manifestações neuro-psiquiátricas observáveis no decurso do LES levantam importantes problemas diagnósticos com óbvias implicações terapêuticas.

Existe no entanto uma clara discordância acerca da fiabilidade dos diferentes métodos utilizados no estudo do envolvimento cerebral no LES.

Neste trabalho reportamos os resultados obtidos com a aplicação da electroencefalografia clássica a 26 doentes portadores de um LES de acordo com os critérios da A.R.A. (1), e habitualmente seguidos na Consulta de Reumatologia do Hospital Universitário de Santa Maria. Os resultados foram comparados com os de 29 doentes (grupo de controle) da Consulta de Cefaleias de Serviço de Neurologia do mesmo Hospital, com idêntica distribuição por sexos e idades. O estudo incidiu sobre a sintomatologia clínica referida ao SNC, perfil temporal da doença, antecedentes de doenças do SNC e alterações verificadas no traçado electroencefalográfico.

Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre ambas as populações no que se refere às anomalias electroencefalográficas.

Nos doentes portadores de LES, as alterações de EEG foram mais frequentes e puderam correlacionar-se com sintomas referidos ao SNC, facto que não foi detectado no grupo de controle.

Este trabalho leva-nos a concluir que o EEG é um bom elemento de estudo do envolvimento lúpico do SNC, com óbvio interesse na avaliação inicial e seguimento de qualquer doente com LES.

Os resultados obtidos possibilitam a perspetivação de um estudo mais vasto, mediante técnicas de processamento computadorizado do EEG, e de potenciais evocados multimodais. Avaliar-se-à da possibilidade de definir critérios diagnósticos mais seguros e eventuais indicadores prognósticos.

* Especialista em Reumatologia, Núcleo de Reumatologia (Resp.: Prof. M. Viana Queiroz), Serviço de Medicina IV, (Dir.: Prof. Fernando de Pádua), Hospital universitário de Santa Maria, Lisboa.

** Especialista de Neurologia, Chefe do Laboratório de Electroencefalografia do Centro de Estudos Egas Moniz, Chefe da Consulta de Cefaleias do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, (Dir.: Profª. Maria de Lurdes Salles Luís), Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.

*** Interno do Internato Complementar de Neurologia, Serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria (Dir.: Profª. Maria de Lurdes Salles Luís), Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.

**** Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Núcleo de Reumatologia (Rep. Prof. M. Viana Queiroz) Serviço de Medicina IV (Dir.: Prof. Fernando de Pádua), Hospital Univ. de Santa Maria.

***** Especialista em Reumatologia, Professor Auxiliar Convocado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Serviço de Medicina IV, (Dir.: Prof. Fernando de Pádua), Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.

INTRODUÇÃO

O envolvimento do Sistema Nervoso Central no decurso do LES, ocorre frequentemente (1,2,3,4 e 6) é conotado com pior prognóstico (2) e surge nalgumas séries como a segunda causa de morte na população lúpica (5).

Ainda que reconhecido desde 1872 por Kaposi (7), a participação do SNC no LES continua a ser mal compreendida quer nos seus mecanismos fisiopatológicos como nos critérios diagnósticos.

Em 1979 Kassan (8) exprime bem a problemática da classificação do Lupus do SNC, e embora essa dificuldade não tenha sido ainda ultrapassada a recente contribuição de How e colaboradores (6) para uma sistematização correcta, parece-nos adequada, e é a que actualmente seguimos.

As principais manifestações neurológicas do LES são as convulsões, os déficits motores ou sensoriais, as alterações do estado de consciência, o síndrome orgânico cerebral, as cefaleias persistentes, o pseudopapiledema e a hipertensão intracraniana benigna (6,9).

As manifestações psiquiátricas (6,9), são sobretudo enquadráveis nos quadros das psicoses confusionais, depressões endógenas, psicose esquizofreniforme, síndrome orgânico cerebral, depressão reactiva, alterações cognitivas (sobretudo déficits de atenção e de memória), alterações do humor e comportamentais (6).

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desencadeamento do Lupus do SNC são controversos e implicam uma certa diversidade etiológica (10,11) que passamos em breve revisão.

A hipótese mais universalmente aceite é a de que as manifestações clínicas se devem à presença de lesões vasculares, sobretudo dos vasos de menor calibre (1). No clássico estudo (1) de Johnson e Richardson, em 20 de 24 casos foram encontrados no exame post-mortem microenfartes e evidentes lesões vasculares, com artrite em mais 3 casos.

Mais recente tem sido a ênfase sobre mecanismos imunológicos, e em especial o papel de anticorpos linfocitotóxicos na origem das manifestações do Lupus do Sistema Nervoso Central, em consequência de reacções cruzadas com os tecidos nervosos (12,13 e 14).

A demonstração da presença anticorpos antineuronais (9,15,16 e 17) e do seu papel patológico tem suscitado um crescente interesse, dada a associação entre a presença de tais anticorpos no liquor e as manifestações difusas do Lupus do SNC.

A vasculite mediada por imunocomplexos, mecanismo responsável pelas lesões patológicas do LES ao nível do rim e de muitos outros órgãos, é muito raramente encontrada no cérebro de doentes com afecção do SNC (1,17).

A disfunção dos plexos coroideus com deposição de imunocomplexos ou eventual bloqueio dos neurotransmissores é outra das hipóteses aventadas.

Qualquer que seja o ou os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo envolvimento lúpico do SNC, o respectivo diagnóstico é de crucial importância. Ele assenta ainda hoje em bases eminentemente clínicas e é muitas vezes de exclusão, dado que o atingimento «secundário» do SNC do decurso do LES é igualmente frequente em consequência da urémia, hipertensão ou infecção.

As dificuldades diagnósticas e as implicações prognósticas e terapêuticas têm levado os investigadores deste campo à procura de um ou vários meios auxiliares diagnósticos que possam ser de auxílio na detecção precoce e precisa do envolvi-

mento do SNC no decurso do LES. Infelizmente até esta data nenhum método isolado provou ser inequivocamente eficaz (19).

Assim o doseamento de anticorpos linfotóxicos ou dos anticorpos antineurais, ainda que potencialmente muito interessante, está ainda longe de uma aceitação ou divulgação universal.

O título dos anticorpos anti-DNA não provou ter interesse indiscutível no estudo do Lupus cerebral (20).

A cintigrafia cerebral standard não tem sido apontada como fiável dado que não detectou anomalias em elevadas percentagens de doentes (4,5).

Pelo contrário a cintigrafia cerebral com a utilização do oxigénio 15 tem sido referida como podendo detectar o envolvimento do SNC no LES, mas a tecnologia que envolve impede o seu uso como teste diagnóstico de rotina (21). Os resultados obtidos com esta técnica e que são a tradução de alterações do débito e distribuição do fluxo sanguíneo cerebral permitem no entanto uma correlação entre a localização das anomalias e o quadro clínico neuropsiquiátrico do doente (10).

O uso cada vez mais frequente da tomografia axial computadorizada não tem no entanto possibilitado, neste particular, um progresso nítido, já que embora frequentemente anormais os achados são em geral não específicos e caracterizados sobretudo por dilatação ventricular e alargamento dos sulcos (22).

Assim até ao momento não existe qualquer teste específico para o estudo do Lupus cerebral (19), já que também as alterações no EEG standard apesar de frequentes são tidas por muitos como inespecíficas (21).

As alterações do EEG no Lupus são de há muito conhecidas; apesar disso os trabalhos que avaliam este método com incidência diagnóstica são relativamente escassos (23).

As anomalias electroencefalográficas consistem frequentemente em lentificações difusas ou focais da electrogénese, ou ainda em fenómenos paroxísticos (24).

Enquanto que em trabalhos mais antigos só se encontraram correlações entre a severidade das alterações nos quadros clínicos graves (24), estudos mais recentes apontam o EEG como útil na detecção precoce da doença (25).

Os métodos neurofisiológicos computadorizados e a utilização crescente de potenciais evocados (26,27), permitirá na nossa opinião um reforço do papel importante destas técnicas na avaliação do envolvimento lúpico do SNC, com importantes implicações na terapêutica, diagnóstico e análise de factores prognósticos.

OBJECTIVOS DO ESTUDO

Os objectivos deste estudo foram os seguintes:

1 — Avaliar a incidência e tipo de anomalias do EEG numa população com LES.

2 — Determinar possíveis correlações entre anomalias electroencefalográficas e sintomas de envolvimento lúpico do SNC.

MATERIAL E MÉTODOS

No sentido de obviar erros metodológicos relacionados com a inspecção visual e subjectiva do EEG, torna-se necessária uma população de controle.

Para tal foi escolhido um grupo de doentes com Cefaleias de Tensão (CT). As razões da inclusão desta população podem sumarizar-se do seguinte modo: Tem semelhanças com a população lúpica no que se refere a grupos etários envolvidos e prevalência do sexo feminino; existem frequentemente para além das cefaleias, sintomas também presentes no LES, designadamente depressão e perturbações de memória.

Estudámos um grupo constituído por 26 doentes portadores do diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de acordo com os critérios da A.R.A. (1), habitualmente seguidos na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

O grupo de CT incluiu 29 doentes da Consulta de Cefaleias do Serviço de Neurologia do mesmo Hospital. A cada doente foi executada história clínica, investigados os antecedentes pessoais e familiares referentes a compromisso do Sistema Nervoso Central, e efectuado um electroencefalograma.

Os EEG's foram executados em aparelhos Siemens Mingograph de 10 ou 16 canais ou Reega-Alvar de 10 canais. O exame de rotina consistiu em períodos de olhos fechados, duas provas de activação pela hiperpneia com duração de 3 minutos cada, e prova de estimulação estroboscópica. Na interpretação pelo electroencefalografista, para além de aspectos descritos e conclusivos, foram os EEG's considerados como normais ou com três graus de anomalia: ligeira, moderada ou grave.

As anomalias ligeiras incluíram as lentificações discretas da actividade de base, e actividades teta temporais esquerdas pouco acentuadas, com ou sem aspectos irritativos. Por anomalias moderadas entenderam-se as actividades paroxísticas generalizadas pouco abundantes, os focos lentos (teta-delta) pouco acentuados e as lentificações difusas da electrogénese relativamente nítidas. As alterações graves consistiram numa marcada acentuação dos padrões definidos no item anterior.

Os resultados foram tratados estatisticamente ou mediante análise de contingência utilizando o teste de qui-quadrado ou pelo teste T de Student.

A população com LES (n=26) tinha uma idade média de 35,5+/-15,4 variando entre os 13 e os 67 anos, sendo um único doente do sexo masculino. No grupo de CT (n=29) a idade média era de 34,6+/-11,0 sendo idades extremas os 15 e os 58, com 4 doentes do sexo masculino. A idade média de início da doença era de 28,6+/-13,9 para o LES, e de 27,7+/-9,8 nas CT. Testes de Student comparando as médias das duas populações quanto à idade dos doentes (t=0,01; gl=53) e idade de início da doença (t=0,10; gl=53) não revelaram diferenças significativas. Estes dados estão representados na fig. 1.

RESULTADOS

Do grupo de 26 doentes com LES, 13 (50%) apresentavam um EEG normal, tendo os restantes 13 (50%) traçados patológicos. As anomalias ligeiras, 3 casos, consistiam em discretas lentificações da actividade de base (grau I em V); 9 casos apresentavam alterações moderadas (fig. 2) e apenas um caso tinha EEG severamente anormal (fig. 3)

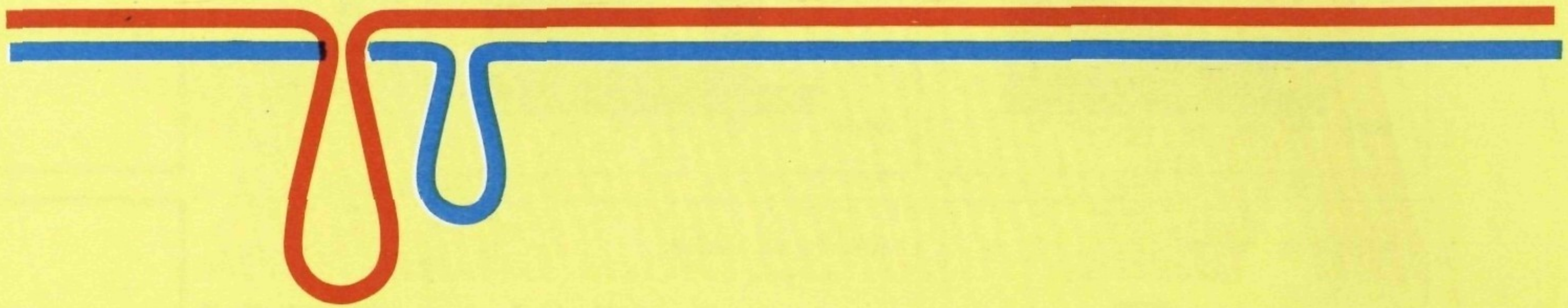
No quadro 1 estão especificados, para a população lúpica, os resultados electroencefalográficos e a sintomatologia do SNC.

Do grupo de doentes com CT podemos constatar que em 23 (79%) o EEG era normal; 5 casos (17%) tinham anomalias ligeiras, constituídas por actividades teta,

Gastrozepina[®]

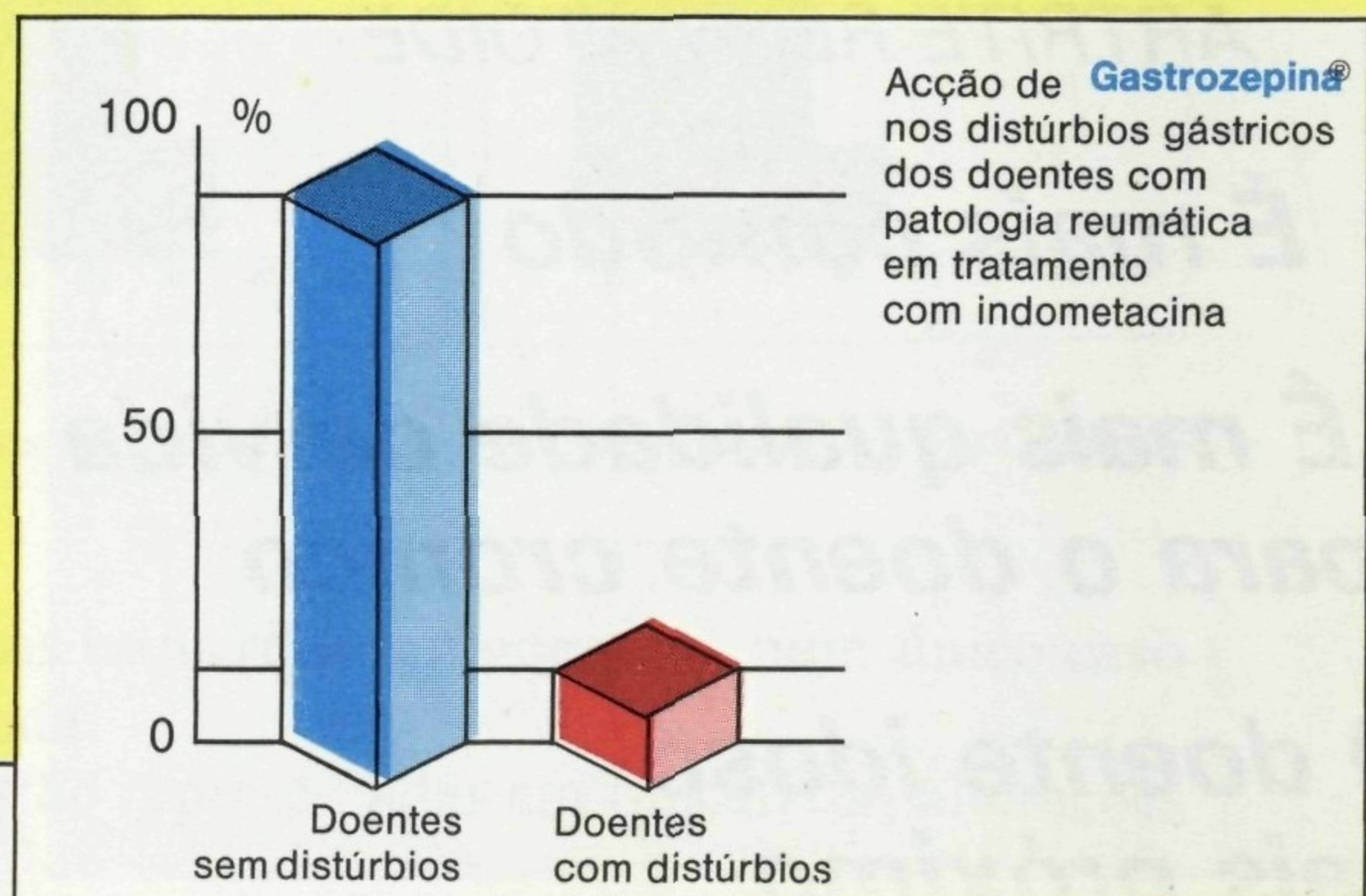
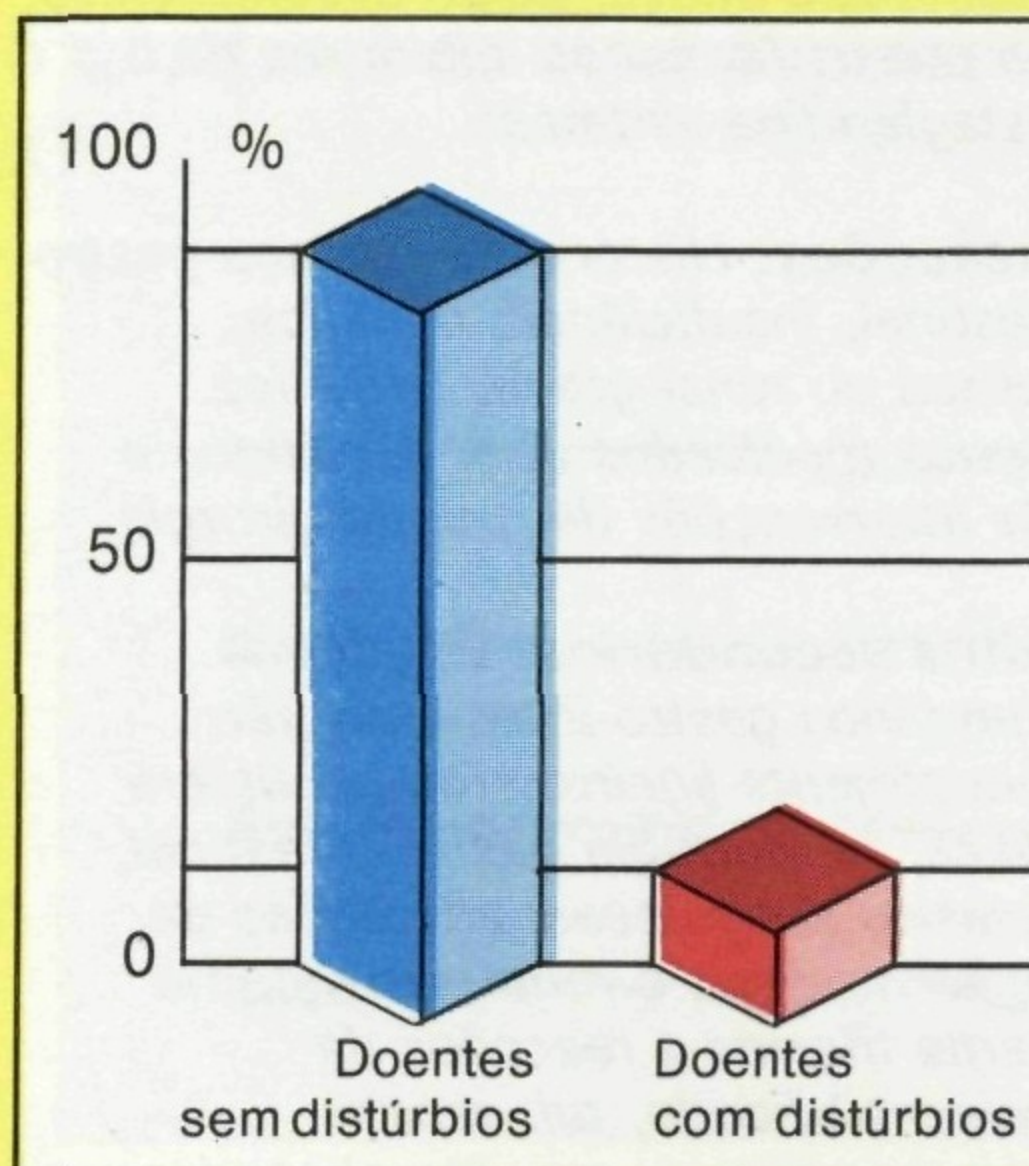
Pirenzepina

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, Tisce

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

Flameril®

RR

ARTROSES
ARTRITE REUMATÓIDE

(diclofenac de sódio)

É mais cómodo

**É mais qualidade de vida
para o doente crónico**

**O doente idoso
mais próximo
de uma vida normal**

Apresentação: Diclofenac de sódio
— Drageias de libertação prolongada
a 100mg;

Indicações: Formas inflamatórias
e degenerativas de reumatismo.

Posologia: 1 drageia / dia.

Contra-indicações: Úlcera péptica,
hipersensibilidade conhecida
à substância activa, ácido acetilsalicílico
ou a outros fármacos inibidores da
prostaglandina sintetase.

Precauções: História de doença gastro-
intestinal, insuficiência hepática,
cardíaca ou renal grave. Gravidez.
Doentes medicados com diuréticos e
após intervenções de grande cirurgia.

Efeitos secundários: Os efeitos
secundários gastro-intestinais são
habitualmente ligeiros. Raros: úlcera
péptica, hemorragia gastro-intestinal,
discrasias sanguíneas, alterações da
função hepática e renal, bem como
eritema tiforme e reacções de
hipersensibilidade, tais como
brôncoespasmo ou reacções sistémicas
anafiláticas / anafilactóides.

Informação detalhada fornecida a pedido
da classe médica.



30 drageias = 1 mês de tratamento

PVP <	SNS	1399\$00
	Utente	349\$00
Custo / dia <	SNS	46\$63
	Utente	11\$63

Apartado 22
2726 Mem Martins Codex
Portugal
Telefone 921 22 21
Telex 5190093 Normal P
Telegramas Normal Mem Martins



**Laboratório
Normal**

Produtos Farmacêuticos, Lda.

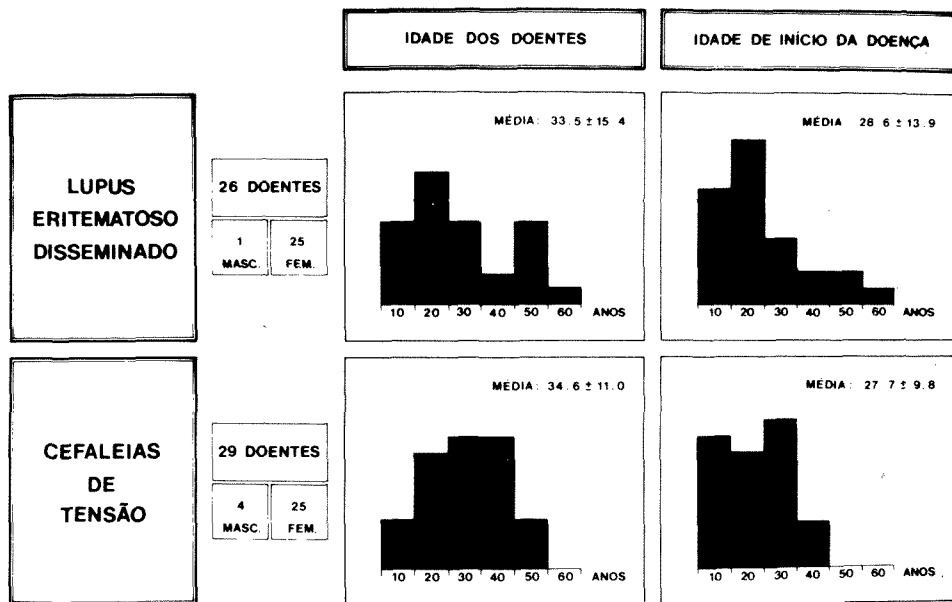


Fig. 1- Na figura estão representados em gráficos de barras as idades de início da doença para as duas populações: LES e CT.

com ou sem carácter irritativo temporais esquerdas e moderadas num único caso (4%), actividade paroxística generalizada.

No quadro 2 as duas populações estão representadas em função das alterações do EEG.

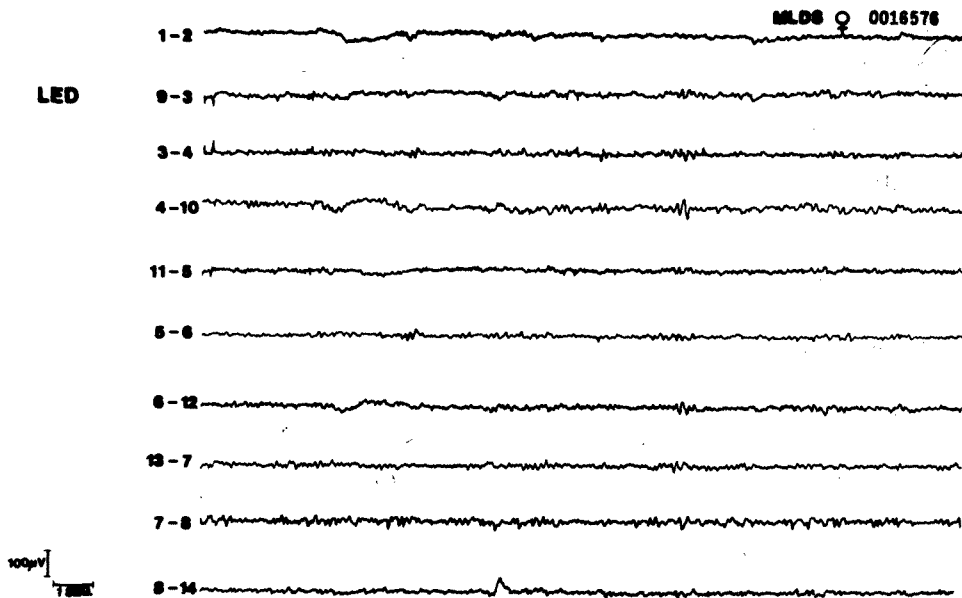


Fig. 2- Exemplo de uma alteração moderada: lentificação difusa da electrogénese, de grau II em V, com diminuição da frequência do ritmo alfa, e aumento difuso do teta.

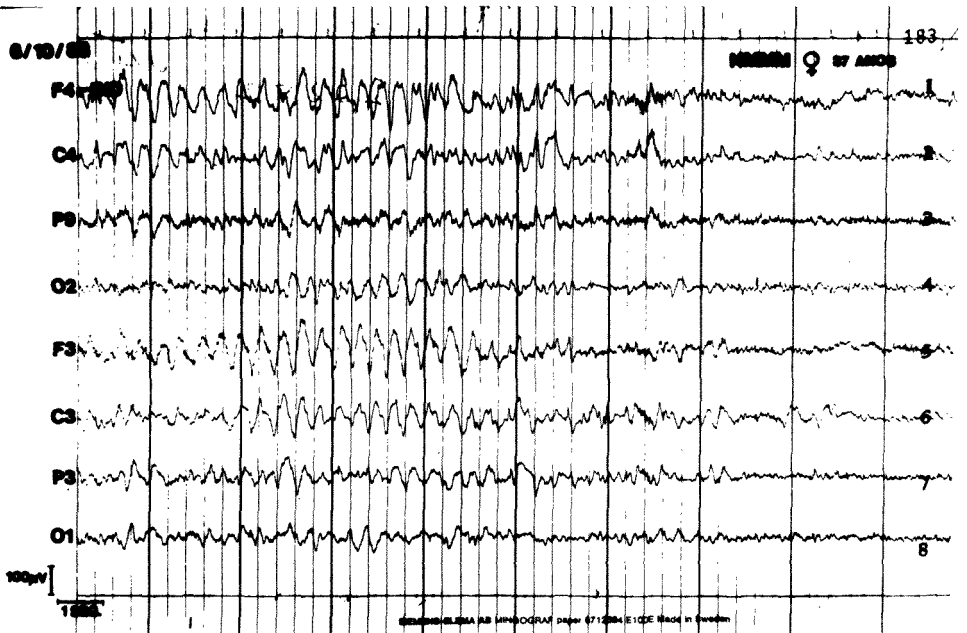


Fig. 3 — Alteração grave da electrogênese com uma actividade paroxística generalizada que persiste nas derivações centro parietais esquerdas (C3 e P3).

Nesta primeira análise podemos concluir que a frequência das alterações do EEG no grupo de doentes com LES é maior e com significância estatística, ($\chi^2 = 10,51$, $p < 0,01$).

Ao analisarmos a relação entre sintomas comuns nas populações de LES e de CT, isto é, cefaleias, depressão e alterações mnésicas constatámos o seguinte: Dos 9 doentes com LES e esta sintomatologia, só 3 tinham EEG's normais; 1 pequenas anomalias e 5 traçados moderada ou severamente patológicos. No grupo de doentes com CT, 23 tinham EEG's normais, 5 traçados eram ligeiramente patológicos e só um caso moderadamente anormal (ver quadro 3). Mais uma vez observámos uma diferença estatisticamente significativa entre as duas populações ($\chi^2 = 14,10$; $p < 0,005$).

Tendo em conta que a frequência de anomalias no EEG é maior no LES, torna-se importante avaliar se este facto está relacionado apenas com a doença de base ou se é influenciado por outros factores, designadamente antecedentes pessoais ou familiares referentes a doenças do SNC, idade dos doentes, e duração da doença.

Os antecedentes pessoais ou familiares susceptíveis de influenciar o EEG são fundamentalmente história prévia de epilepsia ou de outras doenças do SNC.

Dos 26 doentes com LES apenas 4 tinham nos seus antecedentes: epilepsia ($n=1$), cefaleias ($n=2$), e meningite ($n=1$). Destes doentes: 3 tinham EEG's normais, 1 caso tinha um EEG ligeiramente anormal e este caso tinha também no decorrer da sua patologia lupica crises de grande mal. Esta população não tinha antecedentes familiares de doenças SNC.

Na população de Cefaleias de Tensão 9 doentes tinham história positiva nos seus antecedentes pessoais (traumatismos cranianos com perda de conhecimento

Quadro I. Sintomas e EEG na População Púpica

Sintomas	EEG	
Cefaleias	— N	
— — — —	— N	
— — — —	— N	
Cefaleias, Depressão, Convulsões	— A Parox. Gen.	[AM]
— — — —	— N	
Cefaleias, Convulsões, Alt. Memória	— A Lenta e A Parox. Temp. Esq. c/ Generaliz.	[AM]
Convulsões	— A Base Lenta (I/V)	[A L]
— — — —	— N	
— — — —	— A Teta Temp. Esq.	[AM]
— — — —	— A Base Lenta (I/V)	[A L]
Depressão	— A Base Lenta (I/V)	[A L]
Depressão, Polineuropatia	— N	
Alt. Memória, tremor extremidades	— A Base Lenta (II/V)	[AM]
— — — —	— N	
Convulsões, hemiparésia, psicose	— A Lenta e Parox. Focal Temp. Esq. c/Gener.	[AS]
Cefaleias	— N	
Depressão	— A Parox. Temp. Esq. c/ Generaliz.	[AM]
— — — —	— N	
— — — —	— N	
Cefaleias	— A Teta Temp. Esq.	[AM]
— — — —	— A Parox. General.	[AM]
— — — —	— N	
— — — —	— N	
Cefaleias, Alt. Memória	— A Parox. Temp. Esq.	[AM]
Cefaleias	— A Parox. Bitemp.	[AM]
— — — —	— N	

Nota: Abreviaturas — A=actividade; N=normal; AL=anomalia ligeira; AM=anomalia moderada; AS=anomalia severa

Quadro II. *Lupus Versus Cefaleias de Tensão*

	N	AL	AM/AS	
LES	13 (50%)	3 (11,5%)	10 (38,5%)	qui ² = 10,51 p<0,01
CT	23 (79,3%)	5 (17,3%)	1 (3,4%)	

Quadro III. *Sintomas Comuns a LES e CT*

	N	AL	AM/AS	
LES	3 (33,3%)	1 (11,1%)	5 (55,6%)	qui ² = 14,10 p<0,005
CT	23 (79,3%)	5 (17,3%)	1 (3,4%)	

Observações: Qui² determinado por análise de contingência; 2 graus de liberdade.

Abreviaturas: N=EEG normal; AL=EEG com anomalias ligeiras; AM=EEG com anomalias moderadas; AS=EEG com anomalias severas

(n=7), e convulsões na infância (n=2); em todos os casos o EEG era normal; apenas 1 doente tinha história familiar de epilepsia mas também com EEG normal.

Portanto nas populações estudadas não foi detectada relação entre antecedentes familiares ou pessoais do SNC e alterações electroencefalográficas.

É conhecido que depois da V ou VI década da vida há alterações no EEG relacionadas com a idade.

No Grupo do LES a frequência de anomalias do EEG é igual antes e depois dos 40 anos. Dos 18 doentes com menos de 40 anos; os EEG's são normais em 9 e alterados noutros 9. Dos 8 doentes com idade igual ou superior a 40 anos, também metade (4) têm EEG's anormais. Igualmente no grupo de CT não há maior incidência de alterações nos grupos etários mais elevados: dos 10 doentes com mais de 40 anos apenas 1 tem EEG patológico.

Considerando que as alterações do EEG possam estar relacionados com a sintomatologia lúpica do SNC estudámos com maior detalhe esta população.

No grupo de 26 doentes com LES, verificámos que 13 (50%) não apresentavam sintomas atribuíveis ao SNC. Nos restantes notámos a presença individual ou simultânea dos seguintes sintomas: *cefaleias persistentes* em 7 casos, *convulsões* em 4 casos, *depressão* em 4 casos, *psicose confusional* num caso, *hemiparésia* num caso e *alterações mnésticas* em 2 casos. (ver quadro 1)

Ao analisarmos os EEG's de doentes com LES e apresentando ou não (C ou S) manifestações clínicas do SNC constatámos o seguinte (ver quadro 4):

Nos doentes com sintomas do SNC (n=13) só 3 tinham um EEG normal. Os restantes 10 tinham registos moderada ou severamente patológicos.

Pelo contrário nos 13 doentes sem sintomas do SNC 9 tinham EEG's normais, 1 doente um traçado ligeiramente anormal e 1 doente tinha um EEG no grupo com sintomas do SNC é estatisticamente significativa ($\chi^2=7,70$; $p<0,025$).

No intuito de averiguar em maior detalhe a relação entre sintomas atribuíveis ao SNC e anomalias electroencefalográficas no LES, subdividimos a referida sintomatologia em «major» (convulsões, hemiparésia, psicose aguda) e «minor» (cefaleias, depressão, alterações de memória) e comparámos cada um destes subgrupos com os doentes sem sintomas neuropsiquiátricos, e ambos entre si, em relação com anomalias do EEG (ver quadro 5, A, B, C).

Torna-se patente que a presença de sintomas neuropsiquiátricos «major» ou «minor», se associa a um aumento da frequência de alterações do EEG, diferenciando-se ambos os grupos da população sem sintomas com níveis de confiança estatística elevados ($p<0,025$ para os sintomas «major» e $p<0,05$ para os «minor»). Apesar de não haver diferenças significativas entre estes 2 subgrupos acentua-se o facto de que todos os doentes com sintomas «major» tinham EEG's patológicos.

Sintomas de SNC no Lupus e Anomalias do EEG

Quadro IV. *Lupus «Com» Versus Lupus «Sem» Sintomas do SNC*

	N	AL	AM/AS	
Com	3	2	8	$\chi^2=7,70$
				$p<0,025$
Sem	10	1	2	gl = 2

Quadro V.A. Sintomas «Major» Versus «Sem» Sintomas do SNC

	N	AL/AM/AS	
Major	0	4	qui ² = 7,47 p< 0,025
Sem	10	3	gl= 1

Quadro V.B. Sintomas «Minor» Versus «Sem» Sintomas do SNC

	N	AL/AM/AS	
Minor	3	6	qui ² = 4,18 p< 0,05
Sem	10	3	gl= 1

Quadro V.C. Sintomas «Major» Versus Sintomas «Minor»

	N	AL/AM/AS	
Major	0	4	qui ² = 1,73 não significativo
Minor	3	6	gl= 1

Observações: Qui² determinado por análise de contingência

Abreviaturas: N= EEG normal; AL= EEG com anomalias ligeiras; AM= EEG com anomalias moderadas; AS= EEG com anomalias severas; gl= graus de liberdade

Foi igualmente avaliada a influência da duração da doença nas anomalias electroencefalográficas e na ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos. Os doentes foram subdivididos em 2 grupos com duração inferior e igual ou superior a 5 anos.

As alterações do EEG mostraram uma tendência a acentuar-se com a progressão da doença (quadro VIA); o grau de confiança necessária para confirmar esta hipótese. No entanto não foi encontrada qualquer relação entre duração da doença e ocorrência de sintomas do SNC (quadro VIb).

Quadro VIA. Duração da Doença e EEG

	N	AL	/AM/AS	
< 5 anos	8	2	5	qui ² = 3,05
> 5 anos	3	0	6	p< 0,10

Quadro VIb. Duração da Doença e Sintomas do SNC

	Sem	Minor	Major	
< 5 anos	8	2	2	qui ² = 0,75
> 5 anos	4	2	2	não significativo

Observações: Qui² determinado por análise de continência; 2 Graus de liberdade

Abreviaturas: N= EEG normal; AL= EEG com anomalias ligeiras; AM= EEG com anomalias moderadas; AS= EEG com anomalias severas

Todos os doentes com LES estavam medicados com corticosteróides em doses variáveis não possibilitando assim qualquer estudo sobre influências terapêuticas no EEG.

O polimorfismo das manifestações lúpicas referidas a outros órgãos e sistemas impediu igualmente, por insuficiência do tamanho da amostra, estudo de correlações dessas manifestações com alterações detectadas no EEG.

A título de exemplo apresentamos o caso de uma doente, de 37 anos de idade observada 24 horas após o início de um quadro de psicose esquizofreniforme e convulsões seguidas de coma vigil.

Neste primeiro EEG há uma actividade paroxística abundante, generalizada mas com certos aspectos de carácter focal nas derivações centro parietais esquerdas. A actividade de base, é lenta (grau III em V). Estes aspectos estão relacionados com as crises convulsivas e as alterações motoras focais (fig. 4).

Vinte dias depois e apesar de uma evolução clínica muito favorável, o EEG ainda evidencia uma electrogénese de base lenta (grau I a II em V), há paroxismos breves e generalizados e sinais focais esquerdos pouco acentuados.

O último EEG de follow up, 3 meses após o internamento é normal.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de Lupus do SNC é difícil, assentando ainda hoje em bases eminentemente clínicas, sendo muitas vezes um diagnóstico de exclusão.

Acresce a estes factos o carácter eminentemente polimórfico que não poucas vezes reveste o envolvimento lúpico do SNC (10, 11, 12).

O reconhecimento precoce da existência de um envolvimento cerebral no LES é difícil mas de importância crítica. A estas dificuldades juntam-se as relacionadas com a necessidade de uma clara classificação dos quadros neuro-psiquiátricos do

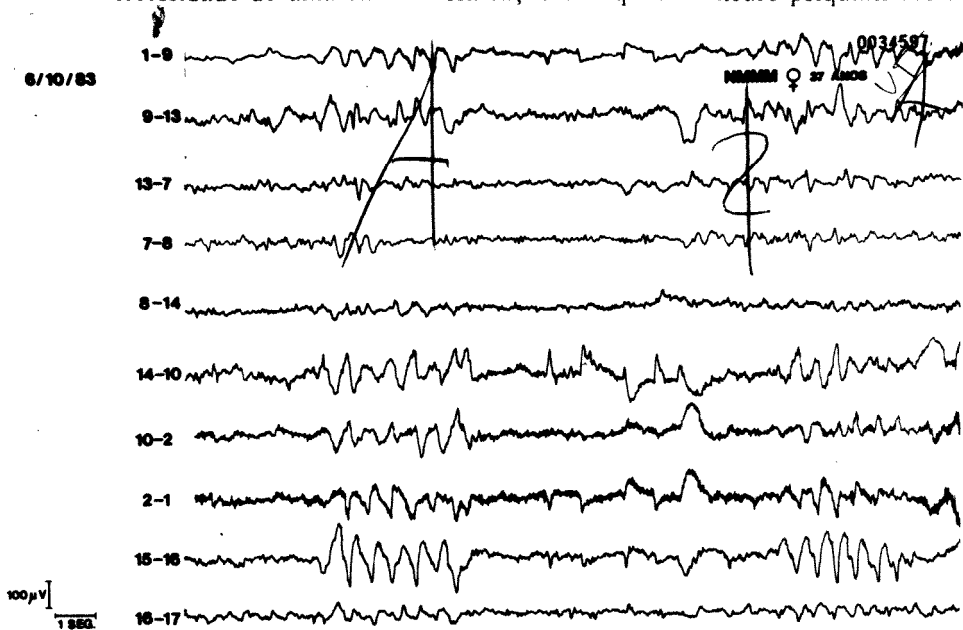


Fig. 4 - Primeiro EEG da doente, 24 horas após o internamento. Actividade paroxística; actividade lenta focal actividade de base lenta (grau III em V).

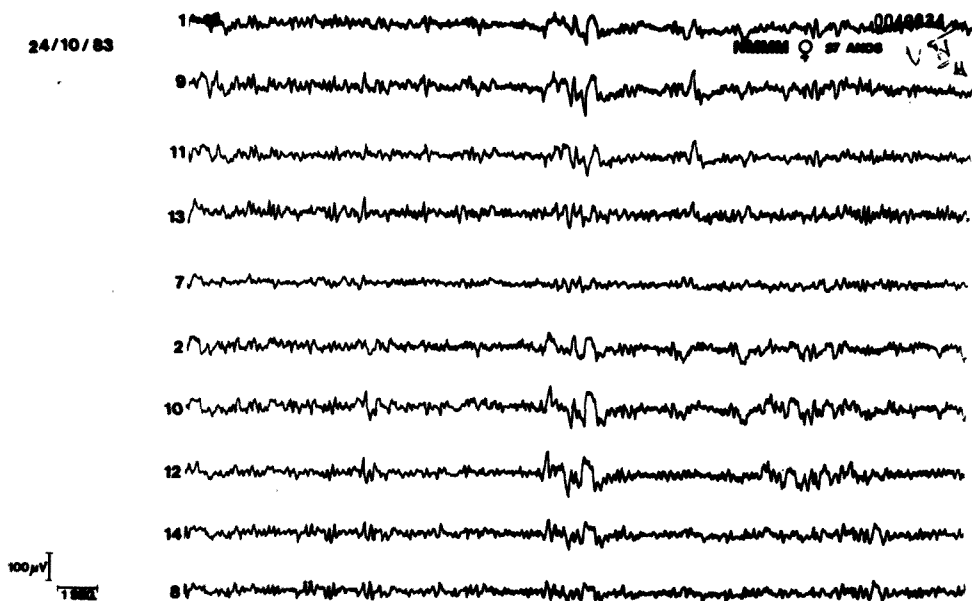


Fig. 5— Mesmo caso da figura anterior, com 18 dias de evolução. A alteração do EEG é já menos acentuada. A actividade paroxística e a focal são menos abundantes, e a actividade de base é ainda um pouco lenta (grau I em V). A melhoria do EEG acompanhou a melhoria clínica da doente.

Lupus (6, 8). De um conjunto de métodos propostos; doseamento de anticorpos linfocitotóxicos e antineuronais (6), doseamento de anticorpos anti-DNA (21), cintigrafia cerebral standard (4), tomografia axial computadorizada (23), só a cintigrafia cerebral com o oxigénio 15 (22), demonstrou um claro interesse.

A tecnologia necessária para a sua execução é no entanto um enorme óbice à sua maior difusão.

Ainda que ao fazermos o nosso trabalho pudessemos esperar da literatura publicada (1, 22) uma correlação pobre entre os dados clínicos e os electroencefalográficos, pudemos confirmar o contrário e já sustentado por Finn (25) em 1978.

Como conclusões deste estudo de cooperação multisectorial podemos dizer que:

As alterações do EEG foram mais acentuadas e frequentes no LES que na população do controle.

A sua maior incidência tornou-se mais patente na comparação de grupos com sintomas incaracterísticos (depressão e cefaleias) das duas populações.

Os doentes com sintomas neuropsiquiátricos do Lupus têm mais anomalias do EEG que aqueles que não referem essa sintomatologia.

Não houve no nosso estudo influência nítida de outros factores como duração da doença, idade, antecedentes pessoais ou familiares.

Num caso foi demonstrada a correlação entre as alterações do EEG e a severidade dos sintomas, com persistência de anomalias para além de perturbações mentais detectadas clinicamente.

O EEG é portanto um elemento auxiliar eficaz para definir sinais de «organicidade» em situações em que tal não é clinicamente óbvio (caso dos sintomas minor) e é útil na evolução clínica dos doentes.

10/1/84

MARRAS 27 ANOS

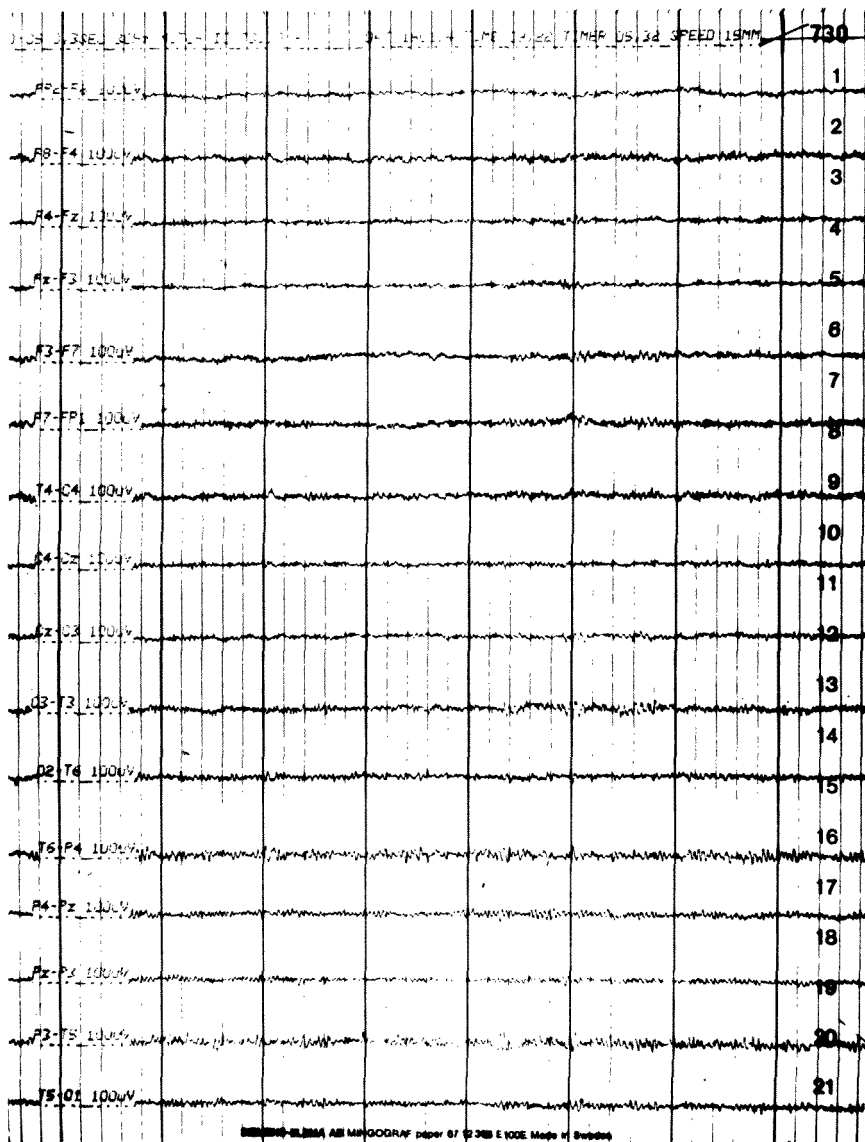


Fig. 6 O EEG do mesmo caso efectuado 3 meses após o internamento é já normal.

Assim constatámos que as alterações electroencefalográficas são frequentes no LES e que são correlacionáveis com sintomas da *actividade clínica* ao nível do SNC.

Os resultados deste trabalho são sobreponíveis aos duma casuística semelhantes (25), e a mais extensa da literatura (n=29), mas que não usa população de controle.

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, 35-2.º
1000 LISBOA

NAS SITUAÇÕES REUMÁTICAS CRÓNICAS

Feldene^{*} 20



Melhor qualidade de vida para o doente reumático

- Alívio da dor e inflamação por 24 horas
- A confiança dada pelo uso em mais de 12 milhões de doentes/ano.

Feldene^{PIROXICAM*} 20

A escolha lógica

FORMAS DE APRESENTAÇÃO:

	P.V.P.	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.
FELDENE cápsulas 16 x 10 mg	871500	697500	174500	
FELDENE cápsulas 60 x 10 mg	2.623500	2.099500	524500	82586
FELDENE DM cápsulas 8 x 20 mg	826500	661500	165500	
FELDENE cápsulas 30 x 20 mg	2.496500	1.989500	497500	
FELDENE Sup. 12 x 20 mg	1.181500	945500	236500	98541

Pfizer

Para mais informações sobre o produto solicitar a
Laboratórios Pfizer S.A. — Apartado 1402 — 1012 LISBOA CODEX
Sede: Porto Zemouto, Coína, Seixal • Capital Social: Escudos 850.000.000
Conserv. Reg. Seixal — Matrícula NR 775



Em síntese final diremos que ainda que se não possa evidenciar um padrão patognomónico, nem uma correlação total entre traçados electroencefalográficos e o envolvimento do SNC no decurso do LES, a exploração do SNC pelos métodos neurofisiológicos nos parece desde já muito mais prometedora do que alguns autores (22) pretendem, e deve ser tida em conta na avaliação inicial e seguimento dos doentes com IES.

A utilização actual dos computadores ligados à electroencefalografia e à cartografia ou «mapping» cerebral e a utilização dos potenciais evocados (26,27) que estamos já actualmente empregando no sentido de avaliar a sua sensibilidade como indicadores da actividade e eventualmente prognósticos do Neurolupus, parece-nos de grande interesse e poderão ser uma forma correcta para o diagnóstico e seguimento dos doentes com IES e sintomas referidos ao SNC.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson R.T., Richardson E.P., The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus *Medicine* (Baltimore), 1968; 47; 337-69
2. Dubois E.L., *Lupus Erythematosus*, 2nd Ed. Los Angeles, Calif. Univ. S. Calif. Press, 1974
3. Dubois E.L., Tuffanelli D., Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus *Jama*, 190, 1964, 104-111
4. Feinglass E.J., Arnett F.C., Dorsh T.M. et al Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* (Baltimore), 55, 1976, 323-339
5. Gibson T., Myers A.R. Nervous System involvement in Systemic Lupus Erythematosus *Ann. Rheum. Dis.*, 35, 1976, 398-406
6. How A., Dent P.B., Liao S.K. et al Antineuronal Antibodies in neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus *Arthritis and Rheumatism*, 28, 1985, 7
7. Kaposi M.K., Neue beitrage zur kenntnis des Lupus Erythematosus *Arch. Derm. Syph.*, 4, 1872, 36-78
8. Kassin S.S., Lockshin M.D. Central Nervous System Lupus Erythematosus: the need for classification *Arthritis and Rheumatism* 22, 1979, 1383-85
9. Bresnihan B. CNS Lupus Clinics in Rheumatic Diseases, 8, april, 1982
10. Miranda Rosa C., Canas da Silva J.A., Queiroz M.V. et al Neurolupus (a propósito de 3 casos clínicos) *Acta Reumat. Port.* (em publicação)
11. Louarn F., Mas J.L., Degos J.D. Atteinte du système nerveux central au cours du lupus érythémateux disséminé. *Rev. Neurol. (Paris)*, 140, 2, 1984, 110-116
12. Butler W.T., Scharp J.T., Rossen R.D. et al Relationship of the clinical course of Systemic Lupus Erythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 15, 1972, 231-238
13. Bluestein M.G., Antineuronal activity in Systemic Lupus Erythematosus serum *Arthritis and Rheumatism* 20, 1977, 109
14. Bluestein M.G., Zvaifler N.J. Brain reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with Systemic Lupus Erythematosus *J. Clin. invest.* 57, 1976, 509-516
15. Bluestein M.G., Williams G.W., Steinberg A.D. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with Neuropsychiatric manifestations of Systemic Lupus erythematosus. *AM J Med* 70: 240-246, 1981
16. Diederichsen M., Pyndt I.C. Antibodies against neurons in a patient with Systemic Lupus Erythematosus, Cerebral Palsy and Epilepsy. *Brain* 93, 1970, 407-412
17. Bluestein M.G., Woods V.L. Antineuronal antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 25, 1982, 7
18. Atkins C.J., Kondon J.J., Quinsmorio F.P. et al. The Choroid plexus in Systemic Lupus Erythematosus *Ann. Int. Med.*, 76, 1972, 65-72.
19. Hazelton R.A., Reid A.C., Rooney P.J. Cerebral Systemic Lupus Erythematosus: a case report and evaluation of diagnostic tests. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 43, 1980, 357-359

20. Miniter M.F., Stollar B.D., Agnello V.D. Reassessment of the clinical significance of native DNA antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 22, 1979, 959-968
21. Pinching A.J., Travers R.L., Hughes G.R.V., et al. Oxigen 15 brain scanning for detection of cerebral involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1, 1978, 898-900
22. Gonzalez-Scarano F., Lisa K.R.P., Bilamink L.T., et al. Cranial Computed Tomography in the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Neurol.* 5, 1979, 158-165
23. Niedermeyer E. *Cerebro Vascular Disorders and EEG. Electroencephalography.* E. Niedermeyer and F.H. Lopes da Silva Urban & Schwarzenberg, Inc. 1982
24. Redemecker F.J., *Infections and inflammatory Reactions., Allergy and Allergic: Degenerative Disorders Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, part 15 A, Ed. Remond A., Elsevier Scientific publishing Company 1977*
25. Finn R., Rudolf N. The Electroencephalogram in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*, Jun., 1978, 1255
26. Halliday A.M. Visually Evoked Cortical Potentials in Neurological Diagnosis Scientific Aid in Hospital Diagnosis. Ed. J.P. Nicholson New York and London Plenum Press. 1976
27. Chiappa K.H., Glastone K.J., Young R.R. Brain Stem Auditory Evoked responses *Arch. Neurol.* 36, 1979, 2, 81-87

AGRADECIMENTOS

Agradecemos: ao Dr. Delfim Lopes, do Serviço de Neurologia do HSM, a cooperação dada na recolha de dados de doentes da Consulta de Cefaleias.

A Sr^a. D. M. Clara Graça da Silva a cuidadosa dactilografia do manuscrito.

Às Técnicas do Laboratório de EEG do CEEM; Sr^{as}. D. Natália Gomes, Fernanda Simões e Zulmira Mota Coutinho a realização dos EEG's.

Anticorpos Anti-Nucleares

ARMANDO MALCATA* E VIANA QUEIROZ**

I — INTRODUÇÃO

O avanço científico, nas últimas décadas, tem permitido o reconhecimento da existência de fenómenos de auto-imunidade, em patologia humana.

Nas doenças difusas do tecido conjuntivo, multissistémicas por excelência, (e apresentando alterações quer da imunidade humoral, quer da imunidade celular) ocorre a presença de auto-anticorpos, em geral não específicos de órgão e, no essencial, compreendendo dois tipos:

— Auto-anticorpos reactivos com determinantes antigénicos (epítomos), nas moléculas de imunoglobulinas (factores reumatóides).

— Auto-anticorpos reactivos para componentes celulares, em especial, constituintes nucleares (anticorpos antinucleares).

É característico das doenças reumáticas multissistémicas, a identificação, com elevada frequência e grande distribuição, de anticorpos antinucleares — ANA (antinuclear antibody), por vezes designados apenas de auto-anticorpos porquanto, nalgumas situações também se dirigem, ou fazem-no preferencialmente, a componentes celulares extra-nucleares, tais como elementos citoplasmáticos ou do citoesqueleto.

O **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**, tem sido o paradigma das doenças reumáticas auto-imunes. Os ANA ocorrem em elevada percentagem, nestes doentes. O mesmo se verifica, com maior ou menor incidência, na **Artrite Reumatóide (AR)**, **Esclerose Sistémica Progressiva (ESP)**, **Polimiosite/Dermatomiosite (PM/DM)**, **Síndrome de Sjögren**, **Doença Mista do Tecido Conectivo (DMTC)**, no **Lupus induzido por drogas**, em formas de sobreposição ou indiferenciadas, e nalgumas formas de **Artrite Crónica Juvenil**.

O diagnóstico destas situações é essencialmente clínico. No entanto, o estudo dos ANA, é precioso, já que, distintos «perfis» de ANA, são reconhecidos em algumas destas doenças. Assim, por exemplo, o LES apresenta uma poliespecificidade de ANA que, à excepção da ESP, não se verifica noutras situações. Na DMTC, os ANA são, em geral, dirigidos a uma especificidade antigénica, predominante ou exclusivamente.

Alguns destes anticorpos são muito específicos para algumas das doenças, podendo ser considerados como «marcadores». Assim é, por exemplo, com o anti-dsDNA e anti-Sm, altamente específicos para LES.

O estudo dos ANA, e sua caracterização específica, dá contribuições úteis ao diagnóstico, à identificação de sub-grupos dentro das doenças, e, eventualmente, sobre a actividade clínica, envolvimento de órgãos específicos, e prognósticos.

O médico deve compreender a utilidade e significado, da detecção de ANA, bem como, conhecer as situações em que eles se podem encontrar.

* *Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Núcleo de Reumatologia (Rep. Prof. M. Viana Queiroz), Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua), Hospital Univ. de Santa Maria.*

** *Especialista em Reumatologia, Prof. Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua), Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.*

Antes, porém será útil rever breve e sucintamente a constituição do núcleo, contra o qual se dirigem os ANA.

II — O NÚCLEO

É constituído por quatro estruturas principais:

1 — Os cromossomas: constituídos por DNA de dupla hélice (dito nativo) e proteínas básicas, as Histonas, de que existem diversos tipos: H 1, H 2 A, H 2 B, H 3, H 4.

Associação de DNA e histonas forma as desoxirribonucleoproteínas.

2 — O nucleoplasma

Constituindo a fracção solúvel, onde se encontram os cromossomas, contém numerosas proteínas imunogénicas, solúveis em tampão fisiológico e muitas delas estão ligadas a RNA de pequeno peso molecular, formando as ribonucleoproteínas de pequeno peso molecular (snRNP).

Também se encontram, nesta estrutura, os precursores dos RNA mensageiros.

3 — Os nucléolos

Considerados como organelos celulares, são muito ricos em RNA, precursores dos RNA ribossómicos, aos quais se juntam numerosas proteínas.

4 — A matriz celular

Constitui uma trama proteica, fibrilhar, verdadeiro tecido de sustentação do núcleo: alguns RNA estarão ligados a estas proteínas.

Todas estas estruturas são imunogénicas, pelo que não surpreende o número progressivamente maior de ANA que vêm sendo reconhecidos.

III — DETECÇÃO DE ANA


Foi em 1948 que Hargreaves, ao descrever as células LE, num esfregaço de medula de um doente lúpico, demonstrou, pela primeira vez, a existência da reacção auto-imune, nas conectivites.

Tal fenómeno ocorre também no sangue. A incubação de sangue fresco coagulado, de doentes lúpicos, leva à formação de células LE que resultam da opsonização, por auto-anticorpos, (factor de células LE) de núcleos expostos de células mortas, e subsequente captação, como inclusões, em células fagocíticas sobreviventes.

Em 1949, Haserick identificou o factor de células LE como sendo uma globulina plasmática (imunoglobulina com especificidade para nucleoproteína insolúvel).

O teste LE, embora ainda usado na actualidade, é pouco prático, necessita de treino para a sua realização, e é demorado; vem sendo substituído por outros testes mais sensíveis e mais específicos. Nas últimas décadas a investigação progrediu muito, e com o uso de novas técnicas, assistiu-se ao aumento rápido do número de sistemas antigénio-anticorpo identificados, em relação às doenças referidas.

De tal forma, que o clínico enfrenta, agora, o problema de saber qual o teste a pedir, e como o interpretar.

A man wearing a cap and a light-colored shirt is sitting on a small stool on the grassy bank of a pond. He is holding a fishing rod that extends across the water. The background shows a line of trees under a clear, dark sky. The water in the pond is calm, reflecting the trees and the sky.

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

Vioartril-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
LABORATÓRIOS MASSAMÁ - QUELUZ
ROTTA RESEARCH

Actualmente a detecção dos ANA faz-se em duas etapas:

- 1 — Detecção global, em imunofluorescência indirecta.
- 2 — Estudo preciso da especificidade antigénica, recorrendo a métodos adaptados.

IV — A IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRECTA

A imunofluorescência indirecta constitui o método de escolha para a pesquisa inicial de ANA, pois detecta anticorpos com diversas especificidades antigénicas.

O teste é simples, requerendo apenas, um substracto, como fonte de antígenos nucleares, soro (com controlos positivos e negativos de preferência), isotiocianato de fluoresceína conjugado com imunoglobulina humana (dum soro poliespecífico), e microscópio de fluorescência (figura 1)

Regra geral, são utilizados dois tipos de substracto-cortes de órgão (fígado ou rim de rato) ou esfregaços celulares de divisão rápida (HEp-2 ou KB de origem humana). As células de cultura ou as secções de tecido são montadas e fixadas nas lâminas de microscópio, sendo então, adicionado o soro a testar, seguindo-se a incubação. Posteriormente lava-se o excesso de proteínas por forma a remover proteínas não especificamente ligadas. Junta-se depois, o reagente detector — a imunoglobulina anti-humana conjugada com fluoresceína, e incuba-se.

O excesso de conjugado é removido por lavagem e, finalmente, observa-se ao microscópio, detectando-se a presença de cor esverdeada de imunofluorescência nuclear.

O teste pode, no entanto, ser positivo num leque variado de doenças que não as auto-imunes do tecido conectivo (ver Quadro I).

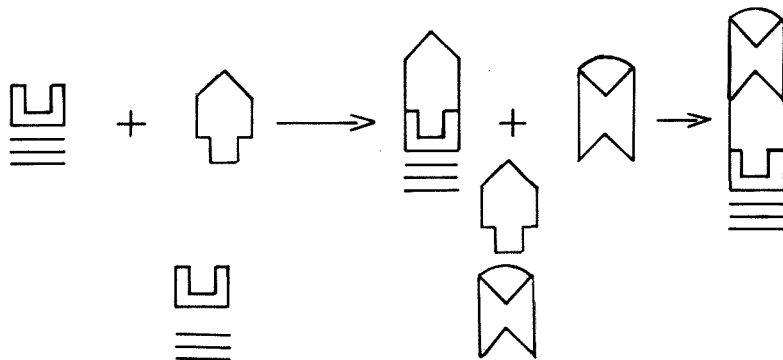
Nessas situações há que recorrer a outros métodos analíticos, para diferenciar as patologias, (imunodifusões, contraímuno-electroforese).

O teste de Imunofluorescência indirecta: A) permite detectar a grande maioria dos ANA e muitos dos anticorpos anticitoplasmáticos (embora não dê informação acurada sobre qual o antígeno responsável pela positividade do mesmo).

B) — É um exame semi-quantitativo, pois fornece um título (o inverso da última diluição do soro, capaz de revelar imunofluorescência nuclear positiva).

C) — Precisa o aspecto, o padrão, da I.F. nuclear. Descrevem-se quatro tipos principais, ocorrendo isoladamente ou associados entre si: padrão homogéneo, mosqueado, nucleolar, periférico.

A correspondência entre o tipo de padrão e o antígeno específico reconhecido, é imperfeita.



Quadro I. *Outras Doenças Podendo Determinar Teste IFI Para ANA, Positivo*

Miastenia gravis	Asbestose
Timoma	Endocardite bacteriana subaguda
Tiroidite de Hashimoto	Malária
Anemia perniciosa	Lepra
Colite ulcerosa	Doenças hepáticas auto-ímmunes
Glomerulonefrite membranosa crónica	Neoplasias — tumores sólidos
Bronquite crónica	Neoplasias — linfomas
Alveolite fibrosante	Lupus discóide crónico

Podemos, no entanto, estabelecer algumas correlações e daí retirar ilações.

O Padrão Homogéneo, um dos mais comuns e o mais sensível para LES, (aparecendo usualmente quer no Lupus idiopático, quer no induzido por drogas), consiste num aspecto uniforme de fluorescência nuclear. Quando o seu título é elevado evoca a presença de anticorpos anti-histonas, anti-desexirribonucleoproteínas, ou anti-dsDNA. Ocorre, também noutras doenças que cursem com fenómenos de auto-ímmunidade.

O Padrão Mosqueado, que aparece como uma granulação fina ou pulverulenta, evoca a presença de anticorpos específicos de antigénios nucleares solúveis do tipo ribonucleoproteínas. Sendo um dado essencial da doença mista do tecido conectivo, ocorre, também, no LES, ESP, Síndrome de Sjögren. Certos aspectos mosqueados, em grânulos grossos, pouco numerosos e bem separados, evocam a presença de anticorpos anti-centrómero (confirmado pelo aspecto de placa equatorial de fluorescência nos esfregaços celulares bloqueados em mitose pela colchicina).

O Padrão Nucleolar é aquele que menos frequentemente ocorre isoladamente. Contudo, é constituinte comum de padrões mistos. Evoca a presença de anticorpos anti-RNA, anti-ribosoma, mais raramente anti-U3-RNP: aparece, sobretudo, na ESP; Síndrome de Sjögren, Fenómeno de Raynaud e LES.

O Padrão Periférico evoca a presença de anticorpos anti-dsDNA, ocorre mais frequentemente no LES, mas apenas numa pequena percentagem de casos, sendo o padrão mais específico para esta doença.

Descreve-se, ainda, um padrão granulocítico específico, em que o ANA em causa, tem especificidade, apenas, para o núcleo dos granulócitos, e surge em casos de AR, Síndrome de Felty e LES, independentemente da presença ou ausência de ANA não específicos de célula.

V — INTERPRETAÇÃO DA IFI

Para interpretar o resultado deste teste há que ter em atenção factores diversos, de ordem metodológica e de ordem clínica.

Em relação ao substrato há que saber qual o utilizado, pois como se já se disse a detecção de alguns anticorpos só se fará se for usado o substrato no qual esteja presente o antigénio para o qual se dirija o primeiro. Por exemplo, o ag. SS-A/Ro

está presente em quantidade indetectável nos tecidos de rato, mas abunda em linhas epitelióides humanas. Assim, um soro contendo apenas anti-SS-A/Ro daria um resultado de ANA negativo (em imunofluorescência indirecta), no primeiro caso, e positivo no segundo. O mesmo será dizer que, num doente com suspeita clínica de LES, e ANA negativo, em rim de rato, ter-se-á que testar a presença de anti SS-A/Ro, recorrendo ao substrato indicado. Outros antigénios fracamente representados, nos tecidos de rato são: ss-DNA, Jo-1, Ku, centrómero.

Em relação ao método teremos que ter em conta que alguns antigénios são altamente solúveis, e durante as fases de lavagem ou com o uso de certos fixadores podem ser removidos, dando resultados falsamente negativos.

Relativamente ao título, há que saber qual o valor que o laboratório considera significativo (um título normalmente exibido por menos de 5% da população normal), bem como o valor do título encontrado num dado soro: títulos elevados são mais comuns em doentes com LES, DMTC, ESP. Um título alto não faz parte, em regra, da apresentação serológica inicial da Artrite Reumatóide, embora, posteriormente, no quadro de doença de longa evolução, articular severa ou com envolvimento extra-articular, tal se possa verificar.

Também se tem de valorizar a idade do doente. Crianças com conectivite podem ter títulos mais baixos que os adultos, sofrendo da mesma afecção. Na população em geral, ocorrem ANA positivos em cerca de 4%, dos jovens, mas a percentagem sobe para cerca de 18% no grupo com mais de 65 anos.

É importante, ainda, saber se o doente anda a tomar drogas e quais. Por exemplo, a procainamida induz o aparecimento de ANA positivo em 50 a 75% das pessoas que a tomam, verificando-se um quadro Lupus-like em cerca de 20% dos casos. A isoniasida, cloropromazina, derivados da hidantoína, etosuximida, são outras drogas que podem dar o mesmo resultado.

Finalmente, há que atender ao índice de suspeição clínica e, dum modo global achamos que o clínico deve ser mais perseverante face a um doente, com ANA negativos, mas com dados clínicos suspeitos, que face a um outro, com teste positivo, mas com dados clínicos inespecíficos.

VI — POSITIVIDADE DE ANA NAS DOENÇAS DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO

No quadro 2 expressa-se a percentagem de positividade dos anticorpos antinucleares nas doenças reumáticas

Quadro II. *Positividade dos ANA nas Doenças Reumáticas*

Doença	% de positivos
LES	95
Artrite Reumatóide	40-60*
Esclerose Sistémica Progressiva	60-90*
Polimiosite/Dermatomiosite	49-74*
Doença mista do tecido conectivo	100
Lupus induzido por drogas	100
Síndrome de Sjögren	80

* Dependendo do substrato

A positividade dos ANA é tão característica de LES, que num doente com suspeita clínica dessa doença e com ANA negativo, e excluída a hipótese de erro laboratorial, haverá que reconsiderar o diagnóstico. Pode, no entanto tratar-se dum dos 5 a 8% dos doentes lúpicos, ditos «ANA negativos» ou «ANA substrato dependentes». Com efeito, desta pequena percentagem de doentes lúpicos ANA negativos, dois terços apresentam anti-SS-A/Ro, e dos restantes, a maioria apresenta anti-ssDNA. Logo, menos de um por cento dos casos de Lupus serão ANA negativos.

LES com anti-Ro, exclusivamente, caracterizam-se por raro envolvimento renal e do S.N.C. e frequentemente sinais cutâneos, citopenia e factores reumatóides.

Outras causas de negatividade dos ANA no LES incluem: fase pré-serológica, LES associado a deficit de C₂, LES com expressão neurológica predominante, terapêutica corticóide e imunossupressora.

VII — MÉTODOS DE DETECÇÃO DAS ESPECIFICIDADES DOS ANA

Após a etapa inicial de despiste de ANA, efectuada através do teste de imunofluorescência indirecta, outra se segue.

A finalidade desta fase é dupla: por um lado pretendem-se excluir outras causas de positividade dos ANA, tais como infecção e neoplasia que não dão precipitinas em imunodifusão ou contraimunolectroforese, e por outro lado, identificar as especificidades, já que algumas delas são marcadores serológicos de algumas doenças, sabendo-se, também, que a associação de várias especificidades, enquadrando-se em «perfis serológicos» aumentam a acuidade diagnóstica.

Os sistemas antigénio-anticorpo, hoje, reconhecidos, são já numerosos (Quadro 3)

Para identificação dos ANA, dispõe-se de métodos utilizando antigénios nucleares purificados, (DNA, Histonas), ou substractos contendo exclusivamente um antigénio (ds-DNA no kinetoplasto da *Crithidia luciliae*), ou sistemas ag.-ac. de referência fornecidos por organismos oficiais.

Actualmente são usados: — para detecção de anti-dsDNA, a método de imunofluorescência indirecta sobre esfregaços de *Crithidia luciliae* e o teste de Farr, radioimunodoseamento; para detecção de anti-Histonas, métodos de radioimunodoseamento, também; para anticorpos específicos de antigénios nucleares solúveis faz-se contraimunolectroforese, com a ajuda de antigénios nucleares de timo animal, comparando o sistema precipitante obtido com o produzido por um anticorpo de referência; os anticorpos contra antigénios citoplasmáticos solúveis são detectados pelo mesmo método, mas utilizando baço humano como substrato.

Outros métodos estão sendo usados, recentemente, caso do método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) e Western blotting, podendo provavelmente, e a curto prazo, substituir com vantagem, alguns dos testes citados.

VIII — ESPECIFICIDADES DE ANA

Analisemos, agora, algumas das especificidades de anticorpos antinucleares, com maior importância prática, na actualidade:

Quadro III. *Sistemas AG-AC*

Anticorpos para os seguintes componentes nucleares:

DNA

ds-DNA
ss-DNA

HISTONAS

H1, H2A, H2B, H3, H4
complexos de histonas

PROTEÍNAS NÃO HISTONAS

Sm	
UI-RNP (ENA complexo)	PM-1
SS-A/Ro	Jo-1
SS-B/La	Ku
PCNA	Mi-1
Ma	NuMa
Ki	
Scl-70	
Centrómero	
SL	
RANA	

ANTIGÉNIOS NUCLEOLARES

ANTICORPOS ANTI-DNA

Constituem uma grande família de anticorpos, diferindo entre si pelas suas classes (Ig G, Ig M, etc.), sub-classe, capacidade de fixação do complemento, carga eléctrica, especificidade alo e idiotípicas e, sobretudo, especificidade de anticorpo.

Uns reconhecem o DNA nativo (determinantes antigénicos na fosfato-desoxirribose da hélice de DNA), outros o DNA desnaturado (determinantes antigénicos nas bases nucleotídeas), outros ainda, podem reconhecer ambos.

Quer os anti ds-DNA, quer os anti ss-DNA terão significado patogénico estando ambos implicados na patogénese da doença lúpica, e em especial, na nefrite. Porém, só o anti ds-DNA se reveste de utilidade diagnóstica, pois é muito sensível e específico para LES. Raramente ocorre noutras situações (alguns casos de artrite reumatóide, artrite crónica juvenil e doença hepática), e em baixo título. O anti ss-DNA está presente numa vasta gama de doenças reumáticas e não reumáticas.

Na patogénese de nefrite lúpica teria importância, não só a quantidade, mas também a qualidade do anticorpo presente: capacidade de fixação do complemento, afinidade para o antigénio, isotipia.

Sendo o LES uma doença crónica de evolução pouco previsível, apresentando surtos de exacerbação inesperados, pensou-se que a titulação de anticorpos anti-dsDNA pudesse ajudar no diagnóstico diferencial aquando desses surtos, bem como na previsão dos mesmos. Porém, não tem sido possível o estabelecimento de correlações absolutas. Se parece certo que a nefrite aguda seja rara em doentes com títulos baixos de anti-dsDNA, e com C_4 no valor normal, já um valor elevado

do anticorpo, acompanhado por C_4 baixo, pode verificar-se quer na doença activa quer inactiva.

Sabe-se, também, que se nalguns casos, títulos elevados podem predizer «flare up», noutros, esses títulos podem permanecer altos, persistentemente sem evidência de actividade da doença.

É provável que a variação rápida do título de anti-ds-DNA, em várias colheitas sequenciais, seja um melhor testemunho de actividade da doença.

ANTICORPOS ANTI-HISTONAS

São detectados pelo método de reconstituição de histonas, usando-se a técnica de imunofluorescência.

Surgem no LES e nos quadros «Lupus-like», induzidos por drogas, apresentando, contudo diferentes especificidades para diferentes classes de histonas. Assim, no LES os ANA dirigem-se para as classes H1, H2B e complexo H2A-H2B, mas Lupus induzido pela hidralazina dirigem-se para as classes H2A e H3.

Os doentes com Lupus induzido têm um perfil serológico de ANA menos heterogéneo que os doentes com a forma idiopática e, habitualmente apresentam exclusivamente ANA anti-histonas.

Podem aparecer em 10 a 24 por cento dos casos de artrite reumatóide.

ANTICORPO ANTI-Sm

É dirigido à determinante Sm, presente numa série de cinco pequenos ácidos ribonucleicos nucleares, em complexo com proteínas (snRNP).

Ocorre em apenas 30% dos doentes com LES, mas é raro noutras situações pelo que é um marcador serológico útil, para LES.

Em imunofluorescência indirecta dá um padrão mosqueado, nem sempre visualizado, devido a sobreposição de padrão homogéneo determinado por outras especificidades de ANA.

ANTICORPO ANTI-RNP

Este anticorpo pode aparecer em diversas doenças: LES, síndrome de Sjögren e Esclerose Sistémica, por exemplo.

Na interpretação serológica, diferentemente do que acontece com o anti-Sm, importa não só reconhecer a sua existência, mas também o título. Altos títulos são a marca serológica da Doença Mista do Tecido Conectivo.

Doentes que tenham títulos elevados de anti-RNP, exclusivamente, apresentam alguns sinais comuns: poliartralgias ou artrites, ou ambas, fenómenos de Raynaud, miosite, dismotilidade esofágica, tumefacção fusiforme dos dedos.

O LES com anti-RNP, apenas, parece ser benigno e sem envolvimento renal.

ANTICORPO ANTI-SS-A/Ro

Encontra-se numa grande variedade de doenças, mas mais frequentemente no LES (em 30% dos doentes) e no síndrome de Sjögren (em 55 a 80% dos doentes com S.S. primário).

Surge com maior frequência nalguns sub-grupos de LES: no LES com ANA negativos e no Lupus cutâneo sub-agudo (formas caracterizadas por rash fotosensível e poliartralgias, com pouco envolvimento renal e do S.N.C.), e no LES associado a deficit de C_2 .

Na cirrose biliar primária surge em 19% dos casos.

Tem sido referido como marcador para Lupus Neo-natal (caracterizado por Lupus cutâneo e/ou bloqueio cardíaco congénito), estando provavelmente relacionado com passagem transplacentar de auto-anticorpos maternos, já que o rash desaparece nos primeiros seis meses de vida, seguindo o desaparecimento das imunoglobulinas maternas.

O controlo das mães dos recém-nascidos com esta patologia é fundamental, pois a maioria delas vêm a revelar sinais de doenças difusa do conectivo nos anos subsequentes (se não os apresentavam já).

ANTICORPO ANTI SS-B/La

Ocorre, habitualmente em associação com o anti-SS-A/Ro, e é mais frequente no LES (5 a 10% dos doentes) e no síndrome de Sjögren (40 a 60%), para o qual parece ser marcador. Doentes com este anticorpo devem ser avaliados, para pesquisa de síndrome seco.

ANTICORPO ANTI Scl-70

Surge em apenas 20% dos doentes com Esclerose sistémica, mas é muito específico desta situação. É mais frequentemente nas formas difusas e parece identificar doentes com envolvimento cutâneo, articular e pulmonar mais graves.

ANTICORPO ANTI-CENTRÓMERO

Encontram-se em 10 a 20% dos doentes com Esclerose Sistémica Progressiva, provavelmente identificando os doentes com a forma CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Os doentes com CREST têm menos envolvimento dos órgãos internos e, em regra, um prognóstico mais favorável. Estão, no entanto sujeitos a complicações tardias como cirrose biliar primária e hipertensão pulmonar.

O anti-centrómero pode ser considerado como um indicador prognóstico nos doentes com esclerodermia, em fase inicial.

Surge noutras doenças, também: em 29% de casos de doença de Raynaud, 7% das DMTC, 12% das cirroses biliares primárias (com evidência de esclerodermia em metade dos doentes), e 2% dos LES

OUTRAS ESPECIFICIDADES DE ANA

Diversos anticorpos para proteínas não histonas foram descritos em doentes com polimiosite/dermatomiosite. O anti-PM-1 surge em cerca de 61% das PM e em 17% de DM. O anti Jo-1 surge em 30% de casos de PM e em 13% de DM, sendo referido como um marcador dum sub-grupo de doentes com envolvimento

intersticial pulmonar. O anti-Ku parece ser um marcador de síndromas de sobreposição Esclerodermia/Polimiosite — nesta situação surge em mais de metade dos casos.

Outros anticorpos foram descritos no LES. O anti PCNA (proliferating cell nuclear antigen) surge em 3-4% de doentes. O anticorpo anti-MA, é específico de LES ocorre em cerca de 20% dos casos e pode definir um sub-grupo com doença mais grave, com hipocomplementémia, doença renal, HTA, hepatoesplenomegália, adenopatias, doença do S.N.S., rash. O anti-ki correlaciona-se com artrite persistente e pericardite.

Em dois terços dos casos de Artrite Reumatóide, surge um anticorpo dirigido ao antigénio RANA, que se encontra presente, apenas, em células transformadas pelo vírus Epstein-Barr, sugerindo a existência de relação entre infecção viral e AR.

O quadro 4 resume, globalmente, o significado clínico dos principais tipos de ANA.

No quadro 5 resumem-se os «perfis» de ANA nas diversas DDTTC; sendo evidente o seu interesse clínico. O LES caracteriza-se por uma heterogeneidade de especificidades de ANA. Na DMTC os ANA restringem-se, praticamente a anticorpo anti-RNP. O Síndrome de Sjögren é caracterizado, essencialmente, pela presença de anti SS-A e de ANTI SS-B. No Lupus induzido por drogas, os ANA apresentam especificidade anti-histonas, quase que exclusivamente.

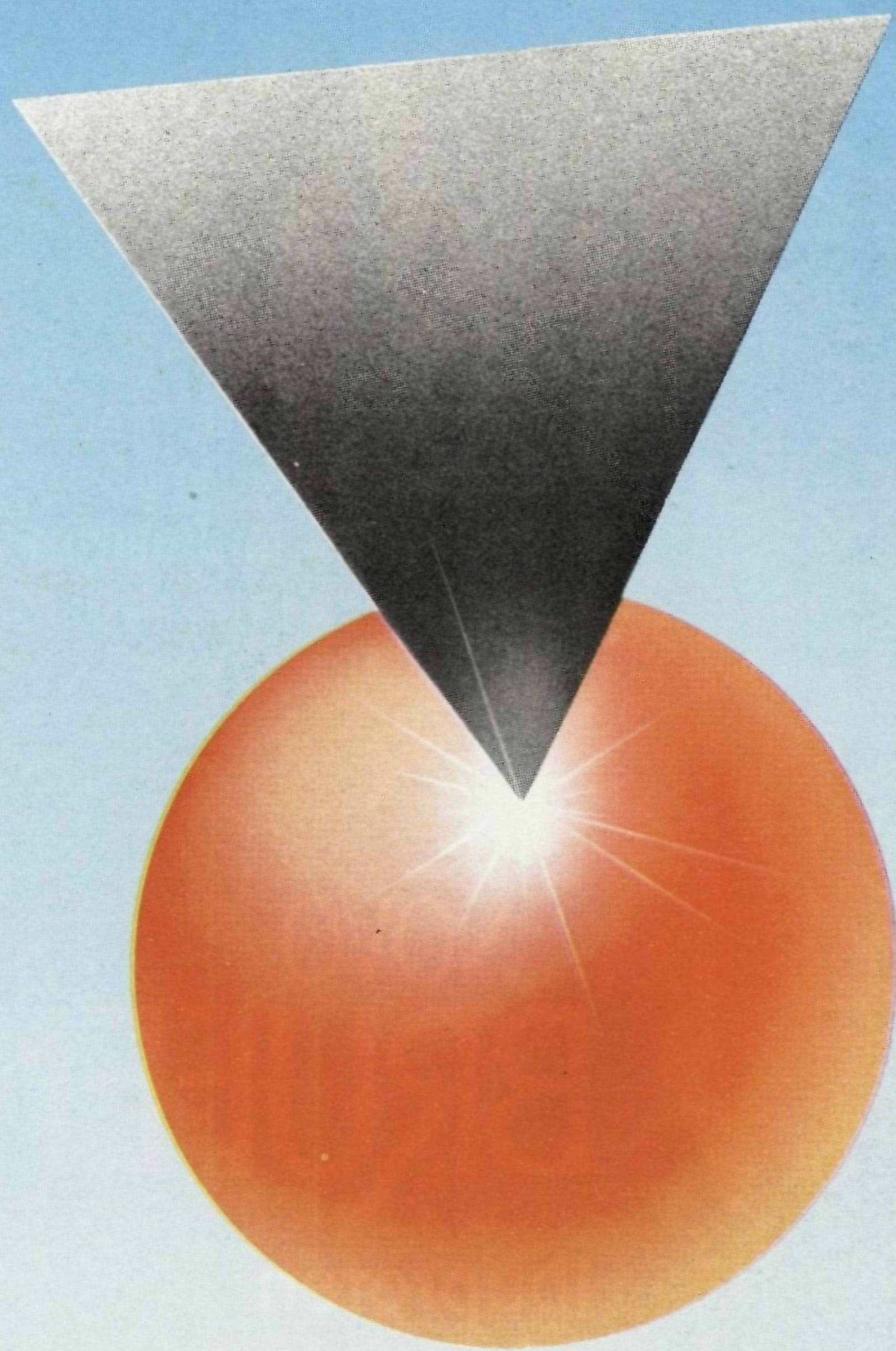
Quadro IV. *Especificidades dos ANA e Associação a Doenças*

<i>Anticorpo</i>	<i>Doenças Associadas</i>
1 DNA	
dsDNA	altamente específico para LES (40-70%) quando em título moderado a elevado no LES e noutras doenças
ssDNA	
2 Histonas	LES (70%), Lupus-drogas (95-100%) AR 15%
3 Proteínas não Histonas	
Sm	LES (30%), altamente específico
U1-RNP	DMTC (95%), LES (35%)
SS-A/Ro	SS (70%) LES (50%), outras conectivas
SS-S/La	SS (40-50%) LES (15%)
PCNA	LES (3%)
Ma	LES (20%)
Ki	LES (12%)
Scl-70	ESP (20%) altamente específico
Centrómetro	CREST (70-90%) ESP (10-20%)
RANA	AR (60-90)
Mi-1	DM (11%)
Jo-1	PM (31%)
Ku	PM/ESCLERODERMIA overlap (55%)
NuMa	AR; SS;S. túnel cárpico
4 Antígenios nucleolares	
U3-RNA-proteína	ESP (2%)
7-2 RNP	ESP (1%)
RNA polimerase I	ESP (4%)
PM-Scl	Overlap PM/7 Esclerodermia (87%) DM (17%) ESP (4%)

REUMON-GEL REUMON-CREME

etofenamato

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



excelente penetração

GARANTIA DE EFICÁCIA

Apresentação e Preços

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

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

Laboratórios **Bial**

O domínio
da dor aguda
está nas suas
mãos

- Quadros agudos da coluna vertebral
- Reumatismo abarticular
- Traumatismos das partes moles
- Pós-operatório

NOVO
BRUFEN 600
Ibuprofen

3 COMPRIMIDOS POR DIA

Apresentação:

20 comp. 735\$-Est. 588\$-Ut. 147\$

60 comp. 1850\$-Est. 1480\$-Ut. 370\$

CMTD 92\$50-Comp. 80%

Informação adicional disponível sempre que solicitada



MANHÃ MEIO-DIA NOITE



The Boots Company PLC
Nottingham
Inglaterra



PARACÉLSIA
Indústria farmacêutica SA
Rua Antero de Quental, 639
4201 Porto Codex

Quadro V. ANA nas Doenças Difusão do Tecido Conectivo — Perfil

Doença	Especificidade	Incidência em %
LES	dsDNA	50-70%
	Sm	30
	DNP	70
	Histonas	60-80
	ANP	30-40
	SS-A/Ro	30-40
	SS-B/La	15-20
	PCNA	< 10
	MA	variável
	ssDNA	variável
	ANA-	± 1
S.S	SS-A/Ro	60-80
	SS-B/La	60
ESP	RNA nucleolar	50
	Scl-70	20
	centrómero	< 10
	RNP, Ro, La, outros	variável
CREST	centrómero	80-95
	RNP; Ro, La, outros	variável
PM/DM	PM-1	10-50
	Jo-1	20-30
	Mi-1	variável
AR	RANA	80-90
	histonas	< 20
«Overlap»	RNP	< 90
	ku	variável
	outros (relacionados com ESP; LES; MIOSITE)	variável
DMTC	Ul-RnP	até 100
	DNA; sm, Ro	pouco frequentes

IX — CONSIDERAÇÕES FINAIS

Passadas que são quatro décadas, desde os trabalhos de Hargreaves, muitos são os sistemas antigénio-anticorpo descritos. Permanecem contudo muitas interrogações sobre o significado e implicações etio-patogénicas da maioria destes auto-anticorpos, a que o avanço das ciências básicas e médica procuraram responder.

Contudo, os passos já percorridos, trouxeram importantes contributos para a actividade dos clínicos. A identificação dos ANA, sua titulação, o reconhecimento de «perfis» serológicos distintos em doenças difusas do conectivo, permitem uma maior acuidade diagnóstica, facilitam a classificação e avaliação prognóstica.

Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome de Klinefelter

LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT*, DALTON JOSÉ BALLONI**,
 MARIA CRISTINA DOS SANTOS SIQUEIRA***, MARCELO TÚLIO TRICCA****,
 ADIL MUHIB SAMARA*****

RESUMO

Os autores apresentam uma associação rara de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Klinefelter em um paciente de 24 anos. Esta associação reforça a participação hormonal na patogenia do lúpus e os autores discutem os diferentes mecanismos hormonais ora conhecidos.

No lúpus eritematoso sistêmico (LES) frequentemente discutem-se os múltiplos factores etiopatogênicos. A participação dos hormônios sexuais no desencadeamento da doença e/ou na sua manutenção é obrigatoriamente lembrada quando se comenta a maior ocorrência em mulheres (9:1), geralmente em idade fértil, proporção essa que cai para 3:1 quando se consideram meninas pré-púberes ou mulheres após a menopausa (8).

Esta hipótese é também realçada pela piora com a gravidez, estado puerperal (2) ou com o uso de anticoncepcionais orais (12) e a melhora clínica da doença em pacientes cujos órgãos reprodutores femininos foram extirpados (15, 25).

O LES também pode ocorrer em pacientes com síndrome de Klinefelter, uma condição genética em que homens apresentam cariótipo XXY e presença de cromatina sexual, desenvolvendo ginecomastia, diminuição de caracteres sexuais secundários e genitália hipodesenvolvida (3, 10, 13, 20).

Um homem de 24 anos com diagnóstico de LES, cujo exame clínico fez suspeitar também de síndrome de klinefelter confirmada com estudo do cariótipo, motivou esta apresentação.

RELATO DO CASO

J.A.P., 23 anos, lavrador, branco; em Março de 1980 apresentou-se somente com artrite em ambos os tornozelos, que notara há dois meses. Revelava ser convulsivo, sob o uso de difenil-hidantoína há um ano; outras quatro irmãs, também convulsivas e com pneumonia tratada há três meses.

Apresentava-se desidratado (7), com gânglios cervicais palpáveis pequenos e móveis. A ausculta pulmonar mostrava murmúrio vesicular diminuído em ambos os hemitórax, com frêmito toracovocal aumentado no ápice direito e estertores subcrepitantes em ambas as bases. Evoluiu apresentando febre diária de 40°C, artralguas e hipotrofia muscular generalizada, alopecia, havendo, entretanto, melhora do quadro pulmonar e ganglionar. RX de tórax e tornozelos normais. Hb:

* Professor Assistente, FCM-UNICAMP

** Reumatologista do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Piracicaba.

*** Clínica do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Piracicaba.

**** Clínico do Hospital da Irmandade da Santa de Piracicaba.

***** Professor Titular de Reumatologia, FCM-UNICAMP

10,3; Ht: 33; 4 600 leuc. (11-49-10-0-27-3). Glicose, uricemia, mucoproteínas VDRL e Wasserman; látex e Waaler Rose; Mantoux «duodenalis». Hemossedimentação: 61 mm; urina 1: leucócitos, 7 500, hemácias 2 000; cilindros granulosos: 2 500 e hialinos: 3 000; proteínas: 4,6 g/l. Mielograma: hipoplasia celular. hemoculturas e uroculturas: negativas; ureia e creatinina: normais; proteinúria de 24 h: 0,7 g/l; eletroforese de proteínas: 8; aumento de gamaglobulinas (3,36%), aldolase: 1,2; CPK: 10. LDH: 376, TGO e TGP: normais; célula LE (+); Coombs direto (+); FAN: 1/80 padrão homogêneo. O exame do líquor revelou-se normal, com sorologia para lues e cisticercose negativas. Foi iniciada terapêutica em Abril do mesmo ano, com prednisona por via oral na dose de 20 mg/diários.

Em Junho de 1980, notou-se assintomático com Hb: 10,8 g%, leucócitos 5 100; VHS: 27; gama: 2,13 e albumina 3,95. O complemento total e fração C3: normais; urina 1: normal. Mantinha, porém, FAN 1/80 células LE (+).

O exame clínico mais detalhado do paciente revelava ginecomastia bilateral (fig. 1), corpo eunucóide e paciente imberbe (fig. 2), genitália com distribuição não usual de pilificação e testículos atróficos (fig. 3). Suspeitou-se de uma síndrome de Klinefelter e o cariótipo confirmou a presença de XXY. O título de testosterona por radiomunoensaio encontrava-se diminuído: 2.03 (nl: 3 000 a 5 000). Presença de cromatina sexual (corpúsculos de Baar).

COMENTÁRIOS

Este paciente preencheu os critérios clínicos e laboratoriais propostos pela ARA, para diagnóstico de LES (22).

Apesar do uso crônico de difenil-hidantoina, não parece tratar-se de lúpus induzido por essa droga, pois apresentou alteração do sedimento urinário com

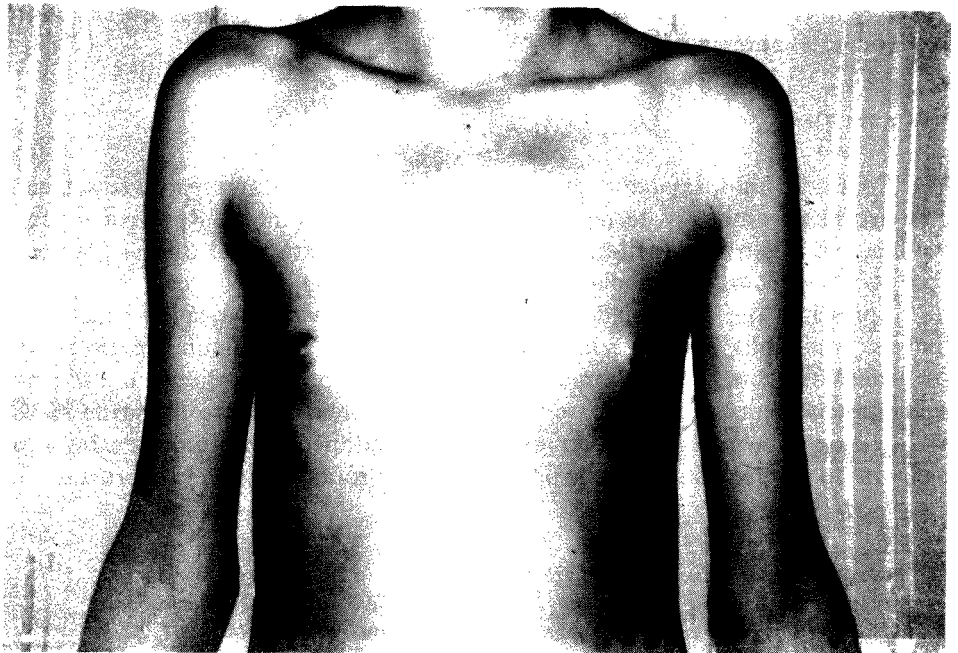


Fig. 1 - LES e síndrome de Klinefelter. Ginecomastia bilateral

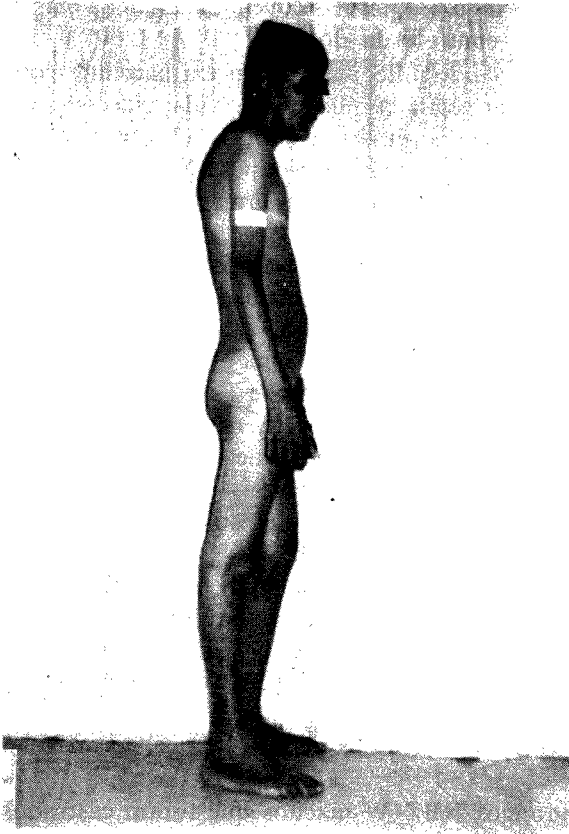


Fig. 2—LES e síndrome de Klinefelter. Corpo eunucoide e paciente imberbe.

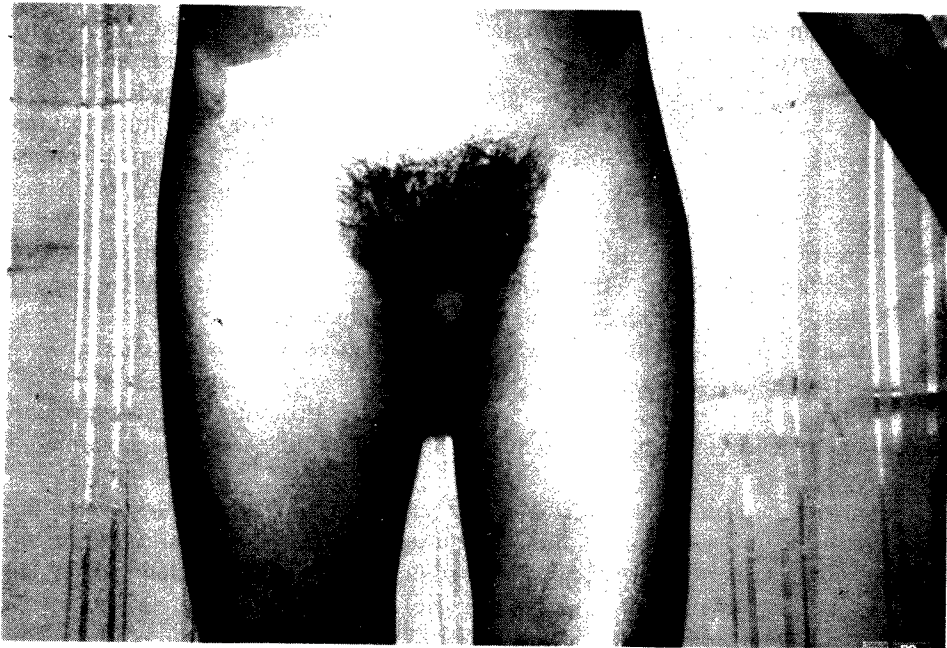


Fig. 3—LES e síndrome de Klinefelter. Genitália com distribuição não usual de pilificação e testículos atróficos.

proteinúria, que não ocorre na doença induzida, além do que mesmo com a manutenção do medicamento, obteve-se o controle da doença.

Na literatura existem alguns relatos de LES aparecendo em pacientes com síndrome genética que se caracteriza por genitália hipodesenvolvida, ginecomastia e características sexuais secundárias feminilizantes, conforme observamos em nosso caso (figs. 1, 2, 3), que também apresentava cariótipo XXY e cromatina sexual presente e diminuição dos níveis de testosterona, confirmando o diagnóstico (3, 10, 13, 20).

O interesse que nos despertou este caso reside numa eventual ligação etiopatogênica entre estas duas entidades, pois, sendo ambas raras, afasta-se a possibilidade de simples casualidade (20).

Stern demonstrou, em dois pacientes com esta síndrome e LES, alteração do metabolismo dos estrógenos (20). Um trabalho anterior de Lahita demonstrava que tanto homens como mulheres lúpicas têm elevada conversão do estradiol em um metabólito, 16-hidroxilado, que teria maior capacidade de se ligar a receptores estrogênicos, aumentando, portanto, a actividade estrogênica — As mulheres lúpicas, nesse mesmo estudo, revelaram aumento também do estríol; o que parece, demonstrar no LES um hiperestrogenismo crônico (9).

Outros autores, estudando mulheres lúpicas, assinalaram diminuição nesses doentes dos andrógenos plasmáticos desses doentes que não haviam recebido previamente corticosteróides, o que afasta alteração iatrogênica da supra-renal (7).

O estudo de andrógenos em oito lúpicos homens mostrou elevação plasmática da relação estradiol/testosterona (6).

No entanto, outros autores encontraram níveis de testosterona normais em homens lúpicos (18).

Experimentalmente, camundongos NBZ/W machos que foram castrados antes da puberdade desenvolveram doença lúpica idêntica à da fêmea (16), falando a favor de um factor de protecção existente, possivelmente hormônio androgênio. Isto pode ser observado pelos mesmos autores quando administrados hormônios masculinos a camundongos fêmeas, que assim tiveram melhora da doença (17).

A real actuação dos hormônios sexuais no sistema imune foi estudado também experimentalmente por Shear e cols. em camundongos NBZ/W que demonstraram déficit na depuração e imunocomplexos por macrófagos, agravado por estrógenos e melhorado por andrógenos (19).

Também Ravache e cols. demonstraram que a produção de auto-anticorpos dirigidos contra linfócitos T é mais elevada nos camundongos NBZ/W fêmeas que nos machos, e que esta produção pode ser diminuída sob influência de testosterona (14). Tal mostrou que a produção do factor tímico controla o crescimento, e a diferenciação dos linfócitos T ou interleucina 2 é deficiente no lúpus murino e pode ser corrigida pela administração da testosterona (21). Portanto, os dois principais sítios de activação dos hormônios sexuais no sistema imune seriam os macrófagos e o epitélio tímico.

Quer nos parecer que nesse doente a aberração cromossômica levando a um hipogonadismo proporcionou diminuição da testosterona plasmática, talvez tendo sido retirado o factor de «protecção» do hormônio androgênico; infelizmente, não temos o estudo do metabolismo do estradiol neste caso.

Evidentemente, existe grandes expectativas pelo uso de hormônios androgênicos no tratamento do lúpus; a exemplo do danazol, andrógeno sintético que tem tido indicação principalmente nos casos com trombocitopenia ()

contra inflamação

IDR 2000

NOVA
dosagem

inflamação

dor + rubor + calor + tumor

DAGRA

DAGRA PORTUGUESA, LDA.

Largo João Vaz, 11 - 1700 LISBOA

Caixas com 60 drageias

PVP 1058S00

Comparticipado a 50%

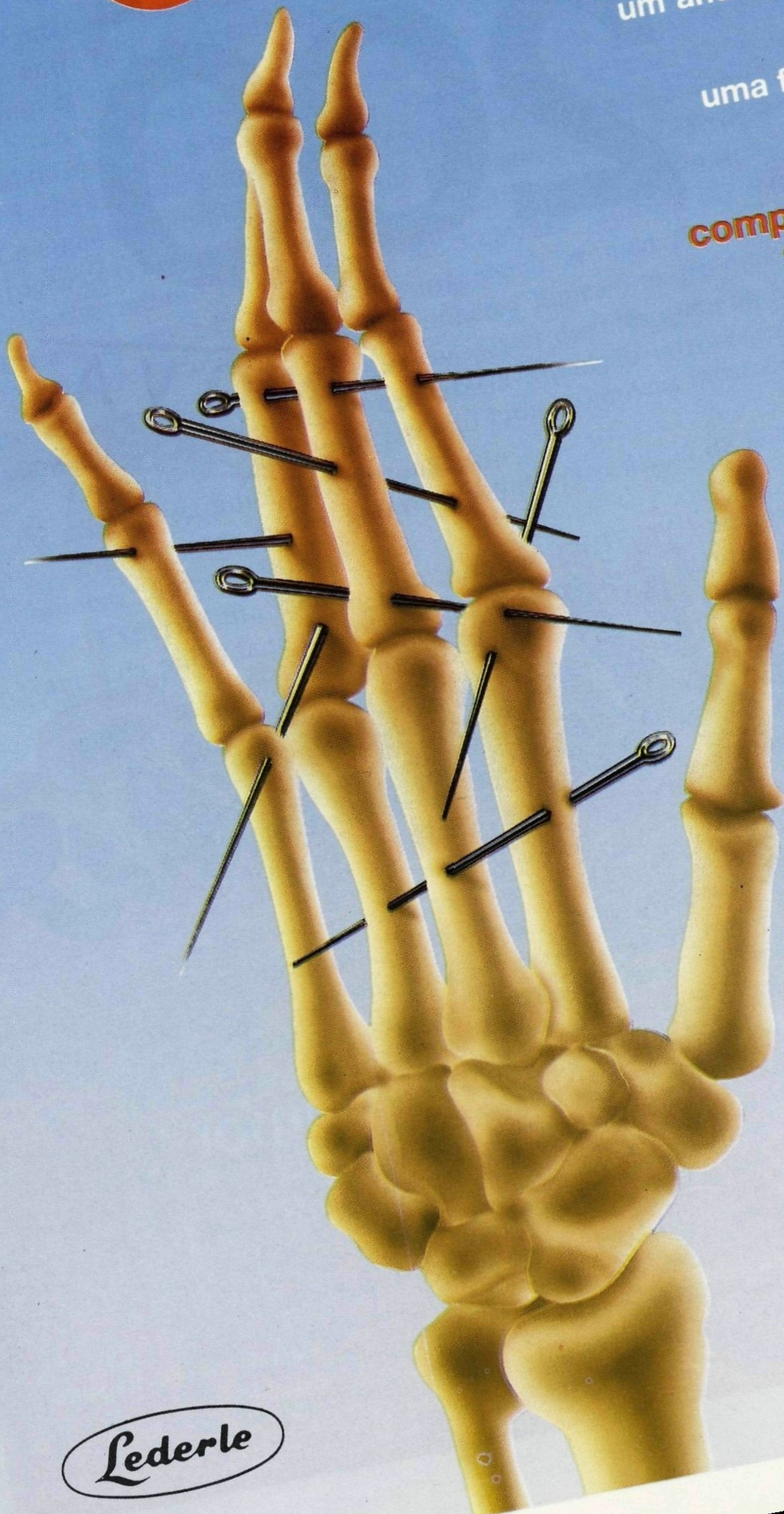
na dor articular aguda

CINOPAL[®]

um anti-inflamatório
diferente

uma formulação
diferente

comp. a 450 mg
2 x dia



Lederle

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

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

Por outro lado, em algumas síndromas genéticas já foram observados títulos altos de auto-anticorpos ou mesmo ocorrências de doenças auto-imunes como a tireoide de Hashimoto em pacientes com disgenesia gonadal (4). Os mesmos autores demonstraram maior incidência de anticorpos antitiróide em pacientes com síndrome de Turner quando comparados a normais (24). Também os pacientes com síndrome de Down e seus familiares têm incidência maior de anticorpos antitiróide (11).

Alguns estudos, no entanto, usando diversos auto-anticorpos contra núcleo, tiróide, gástrico, não os mostraram aumentados comparados a normais, tanto na síndrome de Klinefelter como em outras aberrações cromossômicas (5, 23).

Portanto, neste como em outros casos de síndrome de Klinefelter, parece lógico admitir que não se trata de maior frequência, senão a alteração da relação estrógeno/testosterona nessa síndrome resultaria, hipoteticamente, na perda do «factor de protecção» dos andrógenos ou em hiperactividade estrogênica, como querem outros. Os hormônios sexuais, actuando através de macrófagos ou do epitélio tímico, modificariam a resposta imune que, favorecia por outros factores, poderia culminar, finalmente, na expressão clínica dessa curiosa associação lúpus eritematoso sistêmico com distúrbios de natureza hormonal.

BIBLIOGRAFIA

1. Agnello, V.; Pariser, K.; Gell, J.; Gelfand, J. & Turksoy, R.N.: Preliminary observations on Danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement, *J. Rheum.* 10: 5, 1983.
2. Chapel, T.A. & Burns, R.E.: Oral contraceptives and exacerbation of lupus erythematosus, *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 110: 366, 1971.
3. Dubois, E.L. & Kaplan, B.J.: SEL and Klinefelter's syndrome, *Lancet* 1: 93, 1976.
4. Engle, E. & Fabes, A.P.: An abnormal medium-sized metacentric chromosome in a woman with primary gonadal failure, *Lancet* 2: 1005, 1961.
5. Fergusson-Smith, M.A.; Anderson, J.R.; Froland, A. & Gray, K.G.: Frequency of auto-antibodies in patients with chromatin-positive klinefelter syndrome and their parents, *Lancet*, 2: 566, 1966.
6. Inman, R.D.; Jovanovic, L.; Markensan, J.A.; Longcope, C.; Dawood, N.Y. & Lockshin, M.D.: Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features, *Arch. Intern. Med.* 142: 1813, 1982.
7. Jungers, P.; Nahone, K.; Pelissier, C.; Dougados, M.; Athea, N.; Tron, F. & Bach, J.I.: Étude des androgènes plasmatiques chez les femmes atteints de lupus erythemateus disséminé. *Presse Med.* 12: 685, 1983.
8. Kanneich, H.: Systemic lupus erythematosus in childhood, *Clin. Rheum. Dis.* 2: 249, 1976.
9. Lahita, R.G.; Bradlon, H.L.; Kunkal, H.G. & Fishman, J.: Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 22: 1195, 1979.
10. Landweith, J. & Berger, A.: Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome, *Am. J. Dis. Child.* 126: 851, 1973.
11. Mellon, J.; Pay, B.Y.; Green, D.M.: *J. Ment. Defic. Res.*, 7: 31, 1963.
12. Mund, A.; Simson, J. & Rothfield, N.: Effect of pregnancy on cause of systemic lupus erythematosus. *J. Am. Med. Ass.* 183: 917, 1963.
13. Ortiz-Nen, C. & Le Roy, E.C.: The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 12: 241, 1966.
14. Ravache, E.S.; Tjio, J.H. & Steinberg, A.D.: Genetic studies in NZB mice IV. The effect of sex hormones on the spontaneous production of anti-T cell autoantibodies, *Arthritis Rheum.* 23: 48, 1980.
15. Rose, E. & Pillsbury, D.M.: Lupus erythematosus (erythematoses) and ovarian function observations on a possible relationship, with a report of 6 cases, *Ann. Intern. Med.* 21: 1022, 1944.
16. Roubinian, J.R.; Papaian, R. & Talal, N.: Adrenergic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J. Clin. Invest.* 59: 1066, 1977.

17. Roubinian, J.R.; Papaian, R. & Talal, N.: Adrenergic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J. Clin. Invest.* 59: 1066, 1977.
18. Stahl, N.I. & Decker, J.L.: Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 21: 665, 1978.
19. Shear, H.L.; Roubinian, J.R.; Gil, P. & Talal, N.: Clearance of sensitized erythrocytes in NBZ/N mice: effects of castration and sex hormone treatment. *J. Immunol.* 11: 776, 1981.
20. Stern, R.; Fishman, J.; Brusman, H. & Kunkel, H.G.: Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome, *Arthritis Rheum.* 20: 18, 1977.
21. Talal N.: Sex steroid hormones and systemic pulus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 24: 1054, 1981.
22. Tan, E.M.; Cohen, A.S.; Fries, J.F.; Masi, A.T.; McShane, D.J.; Rothfield, N.F.; Schaller, J.G.; Talat, N. & Winchester, N.: The revised criteria for the classifications of systemic lupus erythematosus, *Arch. Rheum.* 25: 1271, 1982.
23. Valloton, M.B. & Fortes, A.P.: Autoimmunity in gonadoal dysgenesis and Klinefelter's syndrome, *Lancet* 25: 1271, 1982.
24. Willians, E.D.; Engel, E. & Fortes, A.P.: Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *N. Engl. J. Med.* 270: 805, 1964.
25. Yocum, N.W.; Grosman, J.; Waterhouse, C.; Abraham, G.N.; May, A.G. & Condemi, J.J.: Monozygotic turns discordant for sistemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 18: 193, 1975.

Poliarterite Nodosa Localizada

SANDRA REGINA M. FERNANDES*, LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT*, LUCIANO DE SOUZA QUEIROZ**, ENI PEREIRA S. PINHO***, ADIL MUHIB SAMARA****

RESUMO

Os autores relatam um caso de poliarterite nodosa com manifestação confinada à musculatura das panturrilhas, com edema, dor e rubor evoluindo episodicamente durante dois anos. Não revelava qualquer sintomatologia sistêmica ou visceral. O diagnóstico foi realizado através de biópsia muscular, com achados histológicos de angeíte necrosante crônica, com ausência segmentar da membrana elástica interna. A arteriografia renal revelou discreta redução do lume vascular; entretanto, não se observaram microaneurismas característicos. Os autores acreditam tratar-se de rara entidade denominada de poliarterite nodosa localizada.

INTRODUÇÃO

Poliarterite nodosa (PAN) é uma angeíte necrosante que acomete artérias de pequeno e médio calibre, com tendência à formação de microaneurismas localizados preferencialmente nas bifurcações dos vasos. As manifestações clínicas da PAN são extremamente variadas, por sua multissistematização. O sinal mais frequentemente observado é o de hipertensão arterial, pelo envolvimento renal e neuropatia periférica (2,3,5,9).

A PAN pode cursar com manifestações musculares, tais como mialgia e fraqueza, em aproximadamente 80% dos casos (9,12). Dor e edema em musculatura das panturrilhas também são relatados na PAN, sendo porém de ocorrência mais rara, assemelhando-se, por vezes, clinicamente à trombose venosa profunda. Essas manifestações, quando presentes, acompanham-se das demais manifestações sistêmicas, sugestivas de envolvimento arterial.

Neste trabalho, os autores relatam um caso de PAN com dois anos de evolução cujas únicas manifestações eram dor, edema e rubor de carácter episódico em musculatura de panturrilhas. O diagnóstico somente foi confirmado através de exame histopatológico. A doença pareceu-nos restrita à musculatura gastrocnémica, não havendo evidência de envolvimento visceral.

RELATO DO CASO

M. O., 35 anos, branco, masculino, consultou-se em Julho de 1985, por apresentar há dois anos repetidos episódios de dor, edema e rubor em membros inferiores, comprometendo preferencialmente a musculatura das panturrilhas de modo assimétrico. Esses episódios apresentavam duração aproximada de três meses e

* Professor Assistente da Disciplina de Reumatologia — FCM-UNICAMP

** Assistente Dr. do Departamento de Anat. Patol. — FCM-UNICAMP

*** Residente R3 da Disciplina de Reumatologia — FMC-UNICAMP

**** Professor Titular e Chefe da Disciplina de Reumatologia — FMC-UNICAMP

regrediam com prednisona. Referia também emagrecimento de cerca de 10 kg nos últimos dois meses. Ao exame físico, apresentava-se normotenso, sem outras alterações, com excepção do membro inferior esquerdo, que revelava rubor, aumento de volume e temperatura locais, sinal de Homans negativo, pulsos periféricos presentes e simétricos, força muscular preservada, com reflexos patelares e aquilianos presentes e simétricos. Os exames subsidiários alterados foram hemograma, que revelou anemia hipocrômica, microcítica (Hb: 9,7 g l e Htc: 30); série branca: 9.900 (7-67-0-17-6), VHS: 56 mm, MP: 8,8, electroforese: hipoalbuminemia (3,07 g%) e aumento de gamaglobulina (1,95 g%). Os exames que previam o diagnóstico diferencial com polimiosite, trombose venosa profunda, lúpus e artrite reumatóide foram negativos ou ausentes (urina I, ureia, creatinina, TGO, TGP, CPK, fosfatase alcalina, factor reumatóide, factores antinucleares, células I.E, antígeno Ag Hbs e flebografia de membro inferior esquerdo). A biopsia de pele revelou vasculite dérmica com infiltrado predominante linfocitário e proliferação da íntima, levando à redução do lumevascular. A biopsia do músculo gastrocnémico revelou infiltrado linfoplasmocitário entre as fibras musculares (fig. 1). Estas apresentaram estrutura e diâmetro normais, algumas atrofias, mas não foram observadas necrose ou regeneração. Algumas artérias encontravam-se intensamente infiltradas por linfócitos e mais raramente por neutrófilos (fig. 2) e mostravam às vezes forte espessamento da íntima, levando à oclusão total da luz (fig. 3). Com a coloração de Weigert, confirmou-se o espessamento da íntima, notando-se também desaparecimento segmentar da membrana elástica interna, indicando necrose antiga, já cicatrizada, da parede arterial (fig. 4). Não foi encontrada necrose fibrinóide. Com o diagnóstico de PAN, realizou-se arteriografia renal, a qual não evi-

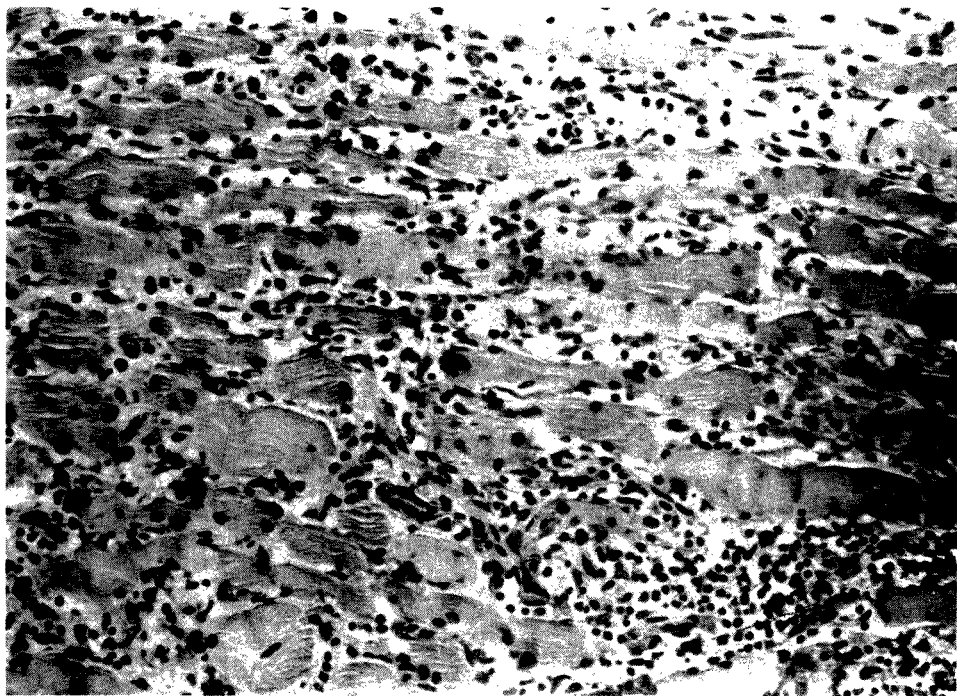


Fig. 1 — Biopsia do músculo gastrocnémico, mostrando moderado infiltrado linfoplasmocitário com neutrófilos entre as fibras musculares. Estas têm aspecto normal (HE \times 100).

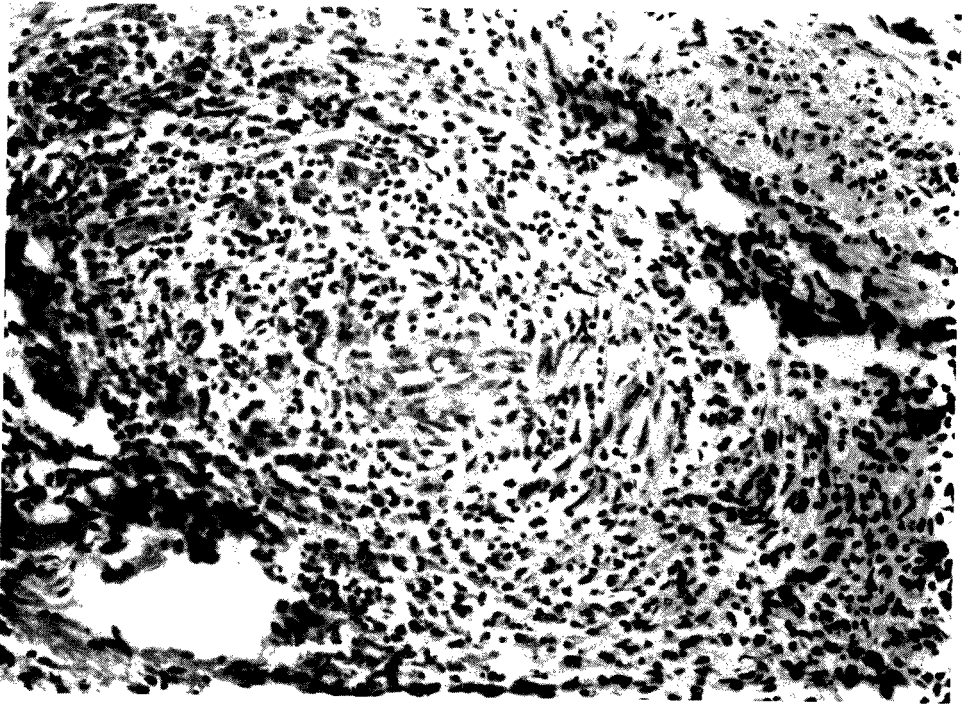


Fig. 2 Artéria do músculo gastrocnêmico densamente infiltrada por células inflamatórias (neutrófilos e linfócitos), indicando arterite em fase aguda (HE×100).

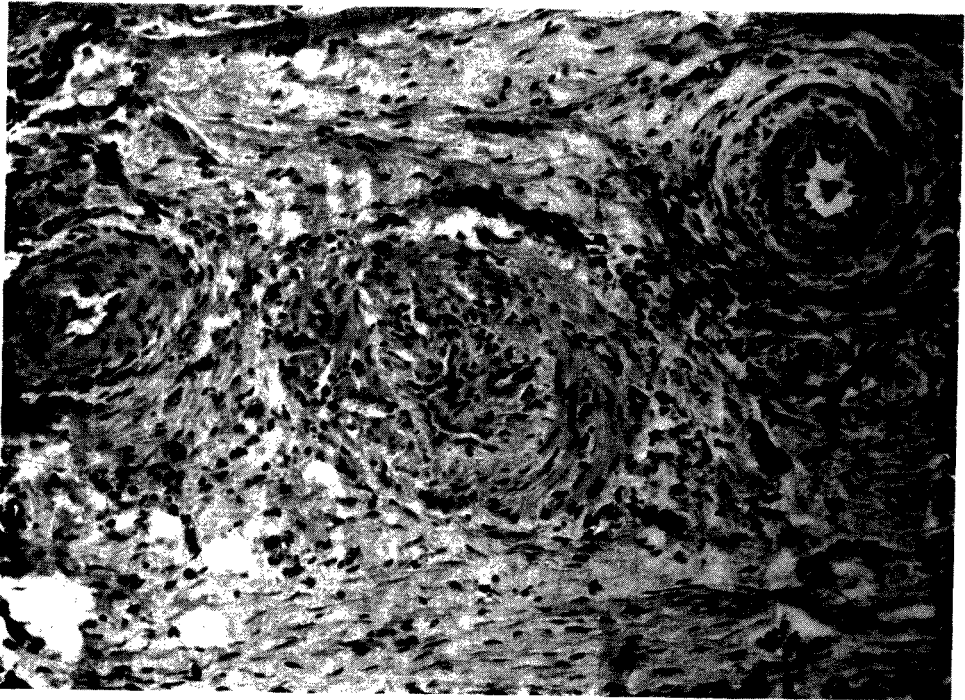


Fig. 3 Outras artérias do mesmo músculo; as duas menores têm aspectos normal; a do centro mostra forte espessamento da íntima, com oclusão da luz. O infiltrado linfocitário é discreto e há intensa fibrose periarterial, indicando lesão mais antiga que na fig. 2 (HE×60).

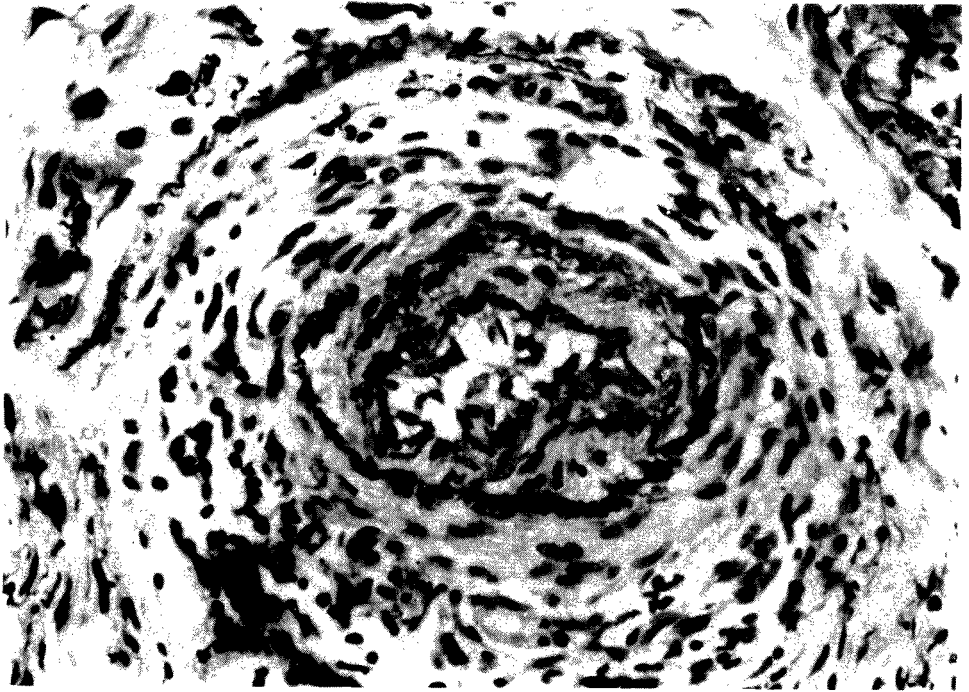


Fig. 4 — Arteria do músculo gastrocnémico. A lâmina elástica interna está ausente em cerca de 1/3 do perímetro arterial (entre setas). A íntima está espessada; nota-se formação de nova membrana elástica interna em posição subendotelial. Há discreto infiltrado linfocitário da adventícia. Coloração Weigert-van Gieson $\times 400$.

denciou microaneurimas, mas apenas discreto estreitamento do lume de artérias intraparenquimatosas renais. Iniciou-se tratamento com prednisona, na dose de 60 mg/dia, havendo regressão do edema de membros inferiores.

DISCUSSÃO

Este caso de PAN apresentou evolução clínica pouco comum, com manifestações limitadas à musculatura de panturrilhas, sem qualquer repercussão visceral ou neurológica durante dois anos, com exceção da hemossedimentação acelerada e emagrecimento nos dois últimos meses. Foi necessário afastar a presença de trombose venosa profunda através de flebografia, a qual revelou-se normal, não só por ser causa frequente de edema unilateral de membros inferiores, mas também por ocorrer na PAN (10, 11). Apesar de mialgia e dor em panturrilhas serem observadas na PAN (10, 11), geralmente não despertam muita atenção, pois quase sempre se associam às demais manifestações sistêmicas, sejam renais, gastrointestinais ou neurológicas. Em 64 pacientes acometidos por PAN, Leib & col. (9) observaram dor e empastamento de musculatura de panturrilhas em quatro, sendo que em pacientes estes sinais e sintomas mantiveram-se como as únicas manifestações, além da hemossedimentação acelerada. Golding & col. (6) também descreveram dois casos semelhantes e os definiram como poliarterite nodosa localizada, com

resposta satisfatória à utilização e sem evidência de envolvimento visceral após longo período de seguimento. Através desses elementos, os diversos autores especulam sobre a possibilidade de tratar-se de entidade clínica distinta da PAN clássica, em vez de uma forma localizada da mesma. Os achados histopatológicos, no caso aqui relatado, comprovam o diagnóstico de PAN, evidenciado principalmente por lesões crônicas de arterite difusa com endarterite produtiva, acompanhadas, em alguns vasos, por falta de um segmento da membrana elástica interna. Embora não tenham sido encontradas as lesões agudas clássicas de necrose fibrinóide arterial, a ausência segmentar da elástica interna permite inferir necrose arterial pregressa, que caracteriza a PAN. Havia também infiltrado inflamatório linfocitário entre as fibras musculares, configurando miosite de leve intensidade. A atrofia das fibras musculares seria explicada pela isquémia decorrente do comprometimento arterial.

A arteriografia renal, neste caso, revelou discreto estreitamento do lume de algumas artérias intraparenquimatosas renais, mas os múltiplos microaneurismas característicos da PAN não foram observados. Segundo alguns relatos, os microaneurismas são encontrados em aproximadamente 60% dos casos de PAN, podendo estar ausentes na fase inicial da doença (1, 4, 11, 13).

Em 25% dos casos avaliados através de arteriografia, observaram-se alterações angiográficas menos expressivas de aneurite, tais como redução do lume arterial, similar ao encontrado neste caso (11). Apesar de apresentar dois anos de evolução, não se observou alteração da função renal e nem do sedimento urinário, bem como não havia hipertensão, o que sugere evolução mais favorável nesses casos. No entanto, a arteriopatía renal, demonstrada pela redução do lume à arteriografia, induz-nos a acreditar que a doença não seja tão restrita à musculatura.

BIBLIOGRAFIA

1. Bron, K.M.; Strott, C.A. & Shapiro, A.P.: The diagnostic value of angiographic observations in polyarteritis nodosa. A case of multiple aneurysms in the vesical organs. *Arch. Intern. Med.* 116: 450, 1965.
2. Dollery, C.T.: Polyarteritis nodosa. *Br. Med. J.* 29: 827, 1969.
3. Fan, P.T.; Davis, J.A.; Somer, T.; Kaplan, L. & Bluestone, R.: A clinical approach to systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 9: 248, 1980.
4. Fauci, A.S.; Doppman, J.L. & Wolff, S.M.: Cyclophosphamide induced remission in advanced polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.* 64: 890, 1978.
5. Fronhert, P.P. & Sheps, S.G.: Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am. J. Med.* 43: 8, 1967.
6. Golding, N.G.: Polyarteritis presenting with leg pains. *Br. Med. J.* i: 277, 1970.
7. Haynes, B.F.: Treatment of granulomatous vasculitis, pp. 671-673. Em Fauci, A.S. (moderador). *The spectrum of vasculitis. Clinical pathologic immunologie and therapeutic considerations.* *Ann Intern. Med.* 89 (part 1): 660, 1978.
8. Laitinen, O.; Haltia, M. & Lahdevirta, J.: Polyarteritis confined to lower extremities. *Scand. J. Rheumatol.* 11: 71, 1982.
9. Leib, E.S.; Restivo, C. & Paulus, H.E.: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.* 67: 941, 1979.
10. Melan, H. & Patherson, R.: Periarthritis nodosa. A remission achieved with combined prednisone and azathioprine therapy. *Am. J. Dis. Child.* 121: 424, 1971.
11. Travers, R.L.; Allison, D.J.; Brettle, R.P. & Hughes, G.R.U.: polyarteritis nodosa. A clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 8: 184, 1979.
12. Travers, R.L.: Connective tissue disorders, Polyarteritis nodosa and related disorders. *Br. J. Hosp. Med.* Julho, 14, 1979.
13. Tuma, S.; Chamovitz, C.; Syzlan, P.; Gellei, B. & Better, O.S.: Periarthritis nodosa in the kidney. *Jama* 235: 280, 1976.

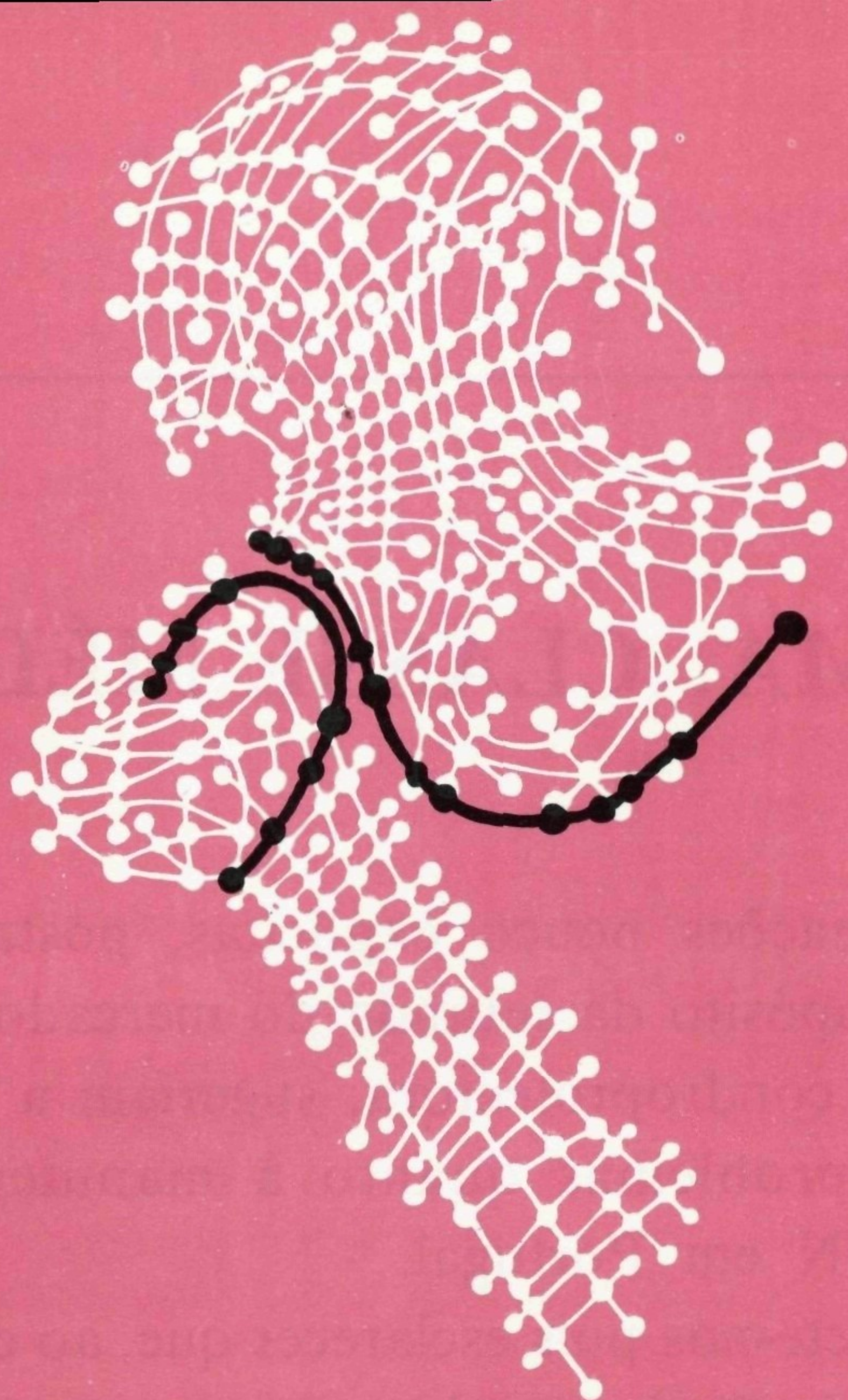
À EXMA. CLASSE MÉDICA

Informações pouco explícitas, postas a circular a propósito da retirada do mercado de uma substância condroprotectora, sugeriam a hipótese de haver problemas quanto à manutenção do RUMALON em Portugal.

Compete-nos pois esclarecer que, ao contrário daquela substância condroprotectora agora retirada, RUMALON, complexo de glicosaminoglicanos-péptidos continua a ser comercializado quer na Suíça, quer na Alemanha, quer em Portugal, onde aliás a Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos aprovou recentemente uma nova dosagem mais prática, que será lançada ainda este ano.

ROBAPHARM PORTUGUESA, LDA.

Capital 500.000\$00 — Registo n.º 31422



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

A Atracção da Ressonância Magnética Nuclear

HILARY D. SINCLAIR*

O seu princípio baseia-se na densidade variável de protões nos diferentes tecidos, que se tornam alinhados com a aplicação de um campo magnético externo. Pulsos electromagnéticos de bobinas de rádio frequência, ainda alinham mais e excitam os protões, cuja energia radiada é detectada e «tratada» digitalmente, resultando uma imagem numa variação de cinzentos. Acresce a vantagem de não haver exposição a radiações ionisantes. Todavia, para um exame estar concluído decorre sempre mais de 45 minutos.

Imagens de roturas ligamentosas e meniscais dos joelhos, têm sido favoravelmente comparadas com as obtidas pela artroscopia e artrografia.

As hernias discais são diagnosticadas com igual sensibilidade pela RMN, pela mielografia e pela TAC. A discopatia degenerativa também é visível pela RMN que detecta as alterações na hidratação do núcleo pulposo. A região crânio/cervical é muito acessível a RMN por exemplo no atingimento da área atlanto-axoideia na artrite reumatóide.

A visualização da cartilagem articular, antes só visível por técnicas invasivas, foi um avanço significativo na detecção precoce da necrose avascular da anca e do carpo. O mesmo é válido para a condromalácia da rótula, para a artrose e para as anomalias sub-condrais na artrite reumatóide, na artrite crónica juvenil e na osteocondrite dissecante.

Geralmente não há aspectos específicos que dêem uma pista etiológica para uma dada sinovite, mas a mistura de lípidos e hemossiderina na sinovite vilonodular pigmentada dá um sinal distinto. Por outro lado a RMN pode ser usada para quantificar a sinovite e relacioná-la com a progressão das erosões, o que pode ter implicações na escolha da terapêutica.

As principais desvantagens da RMN são: o custo, que é grosseiramente três vezes superior ao da TAC; foi estimado que para cobrir as despesas, um Centro de RMN deve realizar pelo menos 12 exames por dia; outra limitação é não dar informações de confiança nas lesões abarticulares do ombro (uma das razões é porque não é apropriada para detectar as calcificações); também a densidade óssea é mais facilmente apreciada pela TAC. Outras limitações são: a sensação de claustrofobia que o doente pode sentir no interior do tubo; alguns clips colocados em aneurismas podem ser deslocados da sua posição tal como as válvulas cardíacas artificiais. Por outro lado, embora as próteses articulares sofram algum aquecimento, a sua deslocação é improvável.

O Autor conclui dizendo que a RMN é o método de escolha num crescente número de situações e que a sua aplicação à análise histológica parece prometedora. Todavia o custo impede o seu uso na prática médica de rotina. Deverá, assim, estar disponível apenas em instituições de investigação, onde a padronização das técnicas possa ser feita e se acumule experiência na interpretação destas novas imagens.

Fernando Saraiva

(Núcleo de Reumatologia do H. S. Maria)

* *British Journal of Rheumatology* Fev. 88

Doença de Still do Adulto Revisão de 228 Casos da Literatura

A. OHTA, M. YAMAGUCHI, H. KANEOKA, T. NAGAPOSHI e M. HIIDA

Os AA foram rever a literatura mundial de casos comprovados da doença de still do adulto e encontraram 228. Depois de considerarem essa informação, apresentaram os seguintes resultados: Existem muito poucas diferenças de distribuição regional da doença no mundo. De 82 casos em que havia informação sobre a raça, 36 eram caucásicos, 5 eram negros, 36 eram orientais e 5 eram latino-americanos. A idade de início situava-se entre os 16 e os 36 anos em 75,8% dos casos, mas havia um doente com inícios aos 66 e outro aos 70 anos. Dos 228 casos, 52,2% eram mulheres. Nos 34 casos japoneses havia uma maior incidência de hepatoesplenomegalia e hipercomplementemia e uma menor de artrite deformante, comparativamente com os doentes não japoneses. Dos 228 casos, 99,6% tiveram artralrias, 95,7% tiveram febre \geq ou = a 39°C, 94,3% tiveram artrite (com as grandes articulações mais frequentemente atingidas do que as pequenas, sendo o atingimento das intercárpicas e carpometacárpicas característico), 88,5% tiveram o típico rash cor de salmão, 66,3% tiveram adenopatias, 57,9% faringite (geralmente como manifestação inicial), 51,7% esplenomegalia, 40,6% hepatomegalia, 38,3% emagrecimento maior ou igual a 10%, 31% artrite deformante, 27,8% pericardite, 24,6% pleurite, 13,2% dor abdominal 12,8% pneumonite, 10,7% envolvimento renal e ainda raro foram os doentes com envolvimento do S.N.C. 15 doentes tiveram alopecia e 8 queixas secas.

Dos achados laboratoriais destacou-se: VS \geq ou = a 40 em 96,7% dos doentes, leucocitose em 91,7%, sendo $>$ ou = a 18 000/ m^3 em 60%, com 8 doentes com contagens superiores a 50 000/ mm^3 ; granulocitose \geq ou igual a 90% ocorreu em 35% dos doentes, anemia com Hgb $<$ ou = a 10 gr por dl em 68% dos casos, e hipoalbuminemia em 80%, aumento das gamaglobulinas em 52,9%, ANA's negativos em 93,2%, fact. reumatóides negativos em 92,4%, enzimas hepáticas aumentadas em 71,6, aumento das α 2-globulinas em 80,8%, ICC+ em 31,4% e hipercomplementemia em 40,8%. 6 doentes tiveram teste de Coombs positivo e anemia hemolítica com teste de Coombs neg. ocorreu em 2. Trombocitose ocorreu em 20 de 55 casos e eosinofilia em 5 de 25. A tipagem HLA não mostrou associações consistentes. Amostras de líquido sinovial das articulações afectadas, mostraram elevação moderada a acentuada de G.B., predominantemente neutrófilos, e níveis aumentados de proteínas na maioria dos casos. Níveis séricos aumentados de ferritina foram encontrados nos 5 casos em que foram pesquisados, bem como os níveis de PGE1, pesquisados em 2. Histologicamente nenhum tecido forneceu informações de significado diagnóstico.

A maioria dos doentes foi seguida a longo tempo, veio a desenvolver várias recorrências da doença, geralmente após suspensão dos «aine» ou após diminuição dos corticóides, ou ainda no decurso natural da doença, antes da instituição do tratamento. Só 40 doentes tratados unicamente com «aine» mostraram respostas

favoráveis tendo 22 ficado sem mostrarem respostas favoráveis tendo 22 ficado sem recorrências. Em quase todos os outros usaram-se esteróides. De 106 doentes que responderam bem aos esteróides 57 não tiveram mais recorrências. Sais de ouro foram usados em 21 doentes que tinham artrite persistente grave. Em 12 o tratamento foi proveitoso. A D-penicilamina, usada em 12 doentes, só foi eficaz em 3. Imunossuppressores foram eficazes em 7 de 8 doentes, embora tivessem sido dados em conjunto com esteróides ou «aine». Os anti-maláricos, usados em poucos casos, resultaram em frequentes recorrências e não foram úteis.

Na discussão os AA salientaram o significado e a utilidade dos níveis séricos aumentados de ferritina, em relação à actividade a doença e possivelmente também para o diagnóstico. Para valores normais de 200 ng/ml de ferritina, os AA encontraram cifras que variam entre 3500 e 13.100 ng/ml nos seus 5 doentes.

Nos 228 casos estudados houve 6 mortes, sendo as causas coagulação intra-vascular disseminada (C.I.D.) insuficiência hepática, estado epilético, cancro pulmonar, amiloidose sistémica e pneumonite progressiva com infecção viral sistémica. Os AA pensam que a doença de Still só raramente será causa directa de morte.

Fernando Saraiva

(Núcleo de reumatologia de H.S.Maria)

Aspectos Históricos da Inflamação

M. VIANA DE QUEIROZ

Desde sempre a reacção inflamatória foi considerada pelo Homem como uma tentativa de reparação de lesões orgânicas e, também, desde sempre a inflamação foi descrita em termos de calor, tumor, rubor e dor (Celso 30 A.C. a 30 D.C.)

No Mundo Antigo a inflamação estava associada a um processo supurativo de cura, após uma agressão ou uma doença, quer fosse resultado «Da Mão de Sam-mash», na Mesopotâmia, «Do Enfraquecimento» do sangue, na Grécia, ou a um excesso de «Yang», na China.

Como era então regra uma ferida infectar-se, a história da inflamação era largamente feita de más interpretações. A formação do pús e a sua disseminação eram consideradas altamente desejáveis.

O conceito de «pus bonnum et laudible», mecanismo pelo qual uma ferida se libertava do que era mau, estendeu-se desde o Antigo Egipto (1500 a.C.) até meados do Séc. XIX, mercê dos trabalhos de Hipócrates e de Galeno.

Reconhecia-se, no entanto, que havia pús bom e pús mau, e embora fosse excepção à regra, reconhecia-se que a inflamação não era, necessariamente, indispensável para a cura.

Era o pús que limpava a sujidade de uma ferida infectada ou do sangue estagnado, e dispersava o «humor morbido» no espaço interno. Se não houvesse pús a melhor solução era obtê-lo, e esperar que ele se mantivesse puro, fluído; um bom pús, e não degenerasse num pús corrupto e de mau cheiro.

Embora os sinais clínicos da inflamação fossem reconhecidos na gota e nas artrites desde há séculos, foi Galeno no primeiro século depois de Cristo que os catalogou como «rubor et tumor cum calore et dolore».

Com a História da Medicina, a História da Inflamação no Mundo Ocidental foi, essencialmente, uma preservação dos trabalhos de Hipócrates e de Galeno.

A ideia de que a inflamação era uma reacção de defesa, mas que o pús era um produto adicional, foi introduzida por John Hunter (1729-1793) no séc. XVIII. Hunter distinguia três estádios no processo inflamatório:

- A ADÊSÃO, em que a área inflamada era isolada;
- A SUPURAÇÃO — durante a qual o pús era formado a partir de produtos oriundos do sangue;
- A ULCERAÇÃO, em que os tecidos necrosados eram eliminados.

Não obstante os trabalhos de Hunter, a hegemonia dos trabalhos gregos e romanos só foi destronada em meados do século XIX pelas investigações de Jenner, Pasteur e Virchow.

Eduard Jenner (1749-1839) descobriu a vacina contra a varíola, e Louis Pasteur (1822-1895) a vacina contra a raiva, tendo um e outro demonstrado o valor de factores humorais (antitoxinas) na protecção dos indivíduos imunizados.

Virchow (1821-1902) introduziu o 5.º sinal da inflamação «Functio Laesa» (diminuição ou perda da função) no seu livro «Cellular Pathology» editado em 1858. Virchow e o seu colaborador Cohnheim (1839-1944) foram os fundadores da teoria celular da inflamação, tendo-nos Cohnheim legado a descrição clássica dos

fenómenos vasculares do processo inflamatório, concluindo que a globalidade do processo era devida à lesão vascular.

O Zoologista russo Ellie Metchnikoff (1845-1916), estabeleceu, finalmente, o papel defensivo dos elementos celulares descobrindo as actividades fagocíticas dos leucócitos e dos monocitos.

No séc. XX deram-se avanços de enorme importância na descoberta de mediadores químicos da inflamação:

- 1910 — Dale descobre a histamina;
- 1910 — Fiedberg descreve a reacção anafilática após injeção de um soro previamente incubado com imunoprecipitados, o que leva à descoberta da via clássica do sistema do complemento;
- 1935 — Von Euler descobre as prostaglandinas;
- 1938 — Feldberg e col. descobrem a S.R.S.—A;
- 1954 — Pillemer descobre a via alternativa do sistema do complemento;
- 1960 — Spector e Willoughby evidenciam a libertação sequencial dos mediadores químicos;
- 1964 — Miller descobre o sistema das cininas;
- 1970 — Samuelsson descobre os leucotrienos
- 1970 — Citocinas
- 1971 — Vane descobre a inibição da prostaglandina-sintetase pelos anti-inflamatórios não esteróides.

O estado actual dos nossos conhecimentos é muito complexo. Factores celulares, bioquímicos, inflamatórios e imunológicos estão estreitamente inter-relacionados, com os mediadores químicos actuando como mensageiros intra e extra-celulares na modulação das diferentes fases do processo dinâmico que é a inflamação.

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 présentés aux séances scientifiques de la Société, ou organisés sous son patronage, demeurent propriété de l'«Acta». La Rédaction se réserve le droit d'autoriser son insertion, totale 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 de 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 de 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 solicita 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 or 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 solicita 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 reumáticas 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 tecidular.

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

Apresentação:

40 g — 340\$00 (S.N.S. 50%)
100 g — 744\$00
custo do tratamento/dia: 14\$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