

Trimestral — Março 1988



ACTA

REUMATOLÓGICA

PORTUGUESA

Vol. XIII

1

ORGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

a hora da toma pode ser importante



MSD
MERCK
SHARP &
DOHME


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



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XIII — Tomo 1

1988 — Março

N.º 46

Sumário

EDITORIAL

- Artrite Crónica Juvenil
M. Viana Queiroz 1

ARTIGOS ORIGINAIS

- Interação entre os Agentes Infecciosos Ambientais e o Hospedeiro, nas Espondiloartropatias
Bernard Amor 5
- Doença de Behçet
Revisão da Consulta de Reumatologia do H. Sta Maria
Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz 15

ARTIGOS DE REVISÃO

- Efeitos Adversos dos Fármacos mais Usados em Reumatologia
II — Corticosteróides, Imunomoduladores, Fármacos Usados nas Doenças Ósseas Metabólicas, Condroprotectores, Inibidores da Síntese do Ácido Úrico, Uricosúricos e Terapêuticas Locais
Armando Malcata 29
- Anticorpos Antifosfolípidos
Viviana Tavares, M. Viana Queiroz 57

CARTAS

- Policondrite Recidivante
José Carlos Romeu, M. Viana Queiroz 63

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

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

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Rua de D. Estefânia, 187-189 — 1000 Lisboa — Telef. 57 23 26 - 407 64

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

Sommaire	
EDITORIAL	
— Arthrite Chronique Juvénile <i>M. Viana Queiroz</i>	1
MÉMOIRES ORIGINAUX	
— Interaction Entre les Agents Inféctieux Environnant et L'Hôte dans les Spondyloarthropathies <i>Bernard Amor</i>	5
— <i>Maladie de Behçet</i> Révision de la Consultation de Rhumatologie de l'Hôpital Sta. Maria <i>Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz</i>	15
RÉVISIONS	
— Effets indésirables des médicaments les plus utilisés en Rhumatologie II — Corticostéroïdes, Immunomodulateurs, Médicaments utilisés dans les maladies osseuses métaboliques, Chondroprotecteurs, Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique, uricosuriques et Thérapeutiques Locales <i>Armando Malcata</i>	29
— Anticorps antiphospholipidiques <i>Viviana Tavares, M. Viana Queiroz</i>	57
LETTRES	
— Polychondrite Récidivante <i>José Carlos Romeu, M. Viana Queiroz</i>	63

Contents	
FOREWORD	
— Juvenil Rheumatoid Arthritis <i>M. Viana Queiroz</i>	1
ORIGINAL PAPERS	
— Infections environment and host interrelationships in seronegative Spondylarthropathies <i>Bernard Amor</i>	5
— Behçet's Disease The Casuistic of Rheumatology outpatient in a Central Hospital (H. Sta. Maria, Lisbon) <i>Carlos Miranda Rosa, M. Viana Queiroz</i>	15
REVISION PAPERS	
— Adverse Reactions of the most used drugs in Rheumatology. II — Corticosteroids, Immunomodulators, Drugs for the Treatment of the Metabolic Bone Diseases, Protectors of Cartilage, Uric Acid-Lowering drugs, Local Therapies <i>Armando Malcata</i>	29
— Anti-phospholipid antibodies <i>Viviana Tavares, M. Viana Queiroz</i>	57
LETTERS	
— Relapsing Polychondritis <i>José Carlos Romeu, M. Viana Queiroz</i>	63

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 pronome do(s) autor(es); título; nome da publicação ou editor; localidade; volume; página; ano. Deve observar-se a ordem alfabética do último nome do autor (ou do 1.^o autor).
- 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

Artrite Crónica Juvenil

Artrite Crónica Juvenil é à luz dos conhecimentos actuais a designação mais correcta para se denominar o que até há alguns anos se conhecia por artrite reumatóide juvenil.

A artrite crónica juvenil não é, com efeito, uma artrite reumatóide iniciada na infância ou na juventude, mas um grupo de doenças completamente diferentes umas das outras.

A designação artrite crónica juvenil, adoptada pela O.M.S., não é em nosso entender a mais apropriada, visto 80% das crianças crescerem sem deformação articular e atingirem a idade adulta sem artrite.

Aliás, e sempre que possível a noção do carácter benigno da maioria das A.C.J. deve ser transmitida à criança e aos pais, uns e outros sempre justificadamente apreensivos e ansiosos quando este diagnóstico é estabelecido.

Os objectivos do tratamento da A.C.J. são aliviar a dor e a inflamação articular, prevenir a deformação das articulações, e conseguir para a criança uma vida tanto quanto possível normal no seio da família, da escola e da comunidade.

O tratamento de uma criança com Artrite Crónica Juvenil é difícil por se tratar, muitas vezes, de uma doença de longa duração, sem cura definitiva, e de prognóstico imprevisível.

O seu aparecimento de uma A.C.J. numa criança, por vezes muito jovem, em pleno desenvolvimento físico e psicológico, constitui uma dificuldade adicional para o tratamento.

Este tratamento deve ser precoce, global e efectuado por uma equipa pluridisciplinar rotinada nos problemas suscitados pelas afecções crónicas da infância: pediatra, reumatologista, ortopedista, fisiatra, oftalmologista, fisioterapeuta, enfermagem diferenciada, psicólogo..., etc.

Esta equipa estará incompleta se não contar com a colaboração dos pais, dos professores, e sem a cooperação da criança.

Na ausência de critérios clínicos e/ou biológicos específicos, o diagnóstico não é fácil e, frequentemente, arrasta-se, o que leva a intensa angústia dos pais.

Nesta fase o médico deve dialogar mais vezes com eles, ser tão objectivo quanto possível, e evitar termos pejorativos como artrite evolutiva, artrite deformante, espondilartrite anquilosante, etc.

É indispensável informar os pais que a doença é de causa desconhecida, e que não há, actualmente medicamentos que a possam curar. É, todavia, fundamental transmitir aos pais uma mensagem de esperança: Ao termo de 10 anos, 80% das crianças estão completamente bem.

Os anti-inflamatórios não esteróides são um tratamento sintomático.

A eficácia dos imunomoduladores não foi, ainda, objectivamente demonstrada, por ausência de estudos em duplo anonimato conduzidos num grande número de doentes.

Os corticoesteróides têm indicações muito precisas, e os imunossuppressores (clorambucil) só têm justificação na amiloidose secundária.

A aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (A.I.N.E.) permitem obter um tratamento muito eficaz aliviando as dores, reduzindo o processo inflamatório, e permitindo a efectivação de um programa de exercícios indispensável ao normal desenvolvimento da criança.

É importante explicar aos pais e à criança que a aspirina é um medicamento que não serve só para aliviar as dores de cabeça e tratar os síndromas gripais. Criança e pais devem saber que em doses convenientes a aspirina é o medicamento mais eficaz no tratamento da A.C.J.

Criança e pais devem, igualmente, saber que a aspirina deve ser tomada no fim das refeições e ao deitar, neste último caso em dose mais alta, afim de prevenir a dor nocturna e diminuir a rigidez matinal.

Os corticoesteróides só devem ser utilizados quando a febre não cede aos A.I.N.E., incluindo a indometacina, quando há envolvimento ocular grave, e quando há comprometimento de órgãos alvo pondo a vida em risco.

Quando se prescrevem estes fármacos a uma criança é indispensável explicar aos pais que os riscos da terapêutica são inferiores ao risco da doença.

Sempre que possível os corticosteróides devem ser administrados em dias alternados, o que lhes diminui a toxicidade, particularmente o atraso do crescimento.

Os pais devem ser informados de que os corticoesteróides não se podem interromper subitamente, mas sim reduzidos lenta e gradualmente de acordo com as recomendações do médico especialista.

A rigidez matinal é muito penosa para a criança que tem grande dificuldade em se levantar, e em executar movimentos durante grande parte da manhã. A fim de combater a rigidez e evitar chegar tarde à escola, a criança tem frequentemente necessidade de se levantar uma ou duas horas mais cedo, tomar o banho quente, e ingerir o pequeno almoço com a medicação o mais precocemente possível.

Numa doença em que a cronicidade não parece ser modificada pela terapêutica, devem ser evitados os novos fármacos ainda não completamente avaliados no adulto, visto poderem originar nas crianças complicações irreversíveis.

Um aspecto fundamental do tratamento é a cinesiterapia, que permite recuperar e conservar um estado articular compatível com uma função tão normal quanto possível.

A escolha do/a terapeuta é muito importante, visto este elemento da equipa multidisciplinar ter um contacto privilegiado com a criança e com os pais.

A cinesiterapia que idealmente deve ser feita de manhã, por vezes só pode ser efectuada de tarde, no fim da actividade escolar, o que representa uma fadiga suplementar para a criança.

Certos exercícios de realização simples devem ser ensinados à criança e aos pais, o que permite limitar as sessões de cinesiterapia fora de casa.

O programa de exercícios é talvez o melhor tratamento fisiátrico. Os exercícios combatem a atrofia muscular e fortalecem os músculos. Músculos fortes estabilizam e protegem as articulações, tornando-as menos vulneráveis à dor e à deformação.

A escolaridade não pode servir de desculpa para a não realização dos exercícios. Pais e criança devem saber que o tempo aparentemente perdido com a realização dos exercícios, é tempo realmente ganho em estudo proveitoso. Com dores e rigidez, o estudo não rende.

Nos períodos de agudização da doença, a criança deve fazer repouso tendo, por vezes, necessidade de ser internada em serviço hospitalar. Nesta eventualidade, é muito importante a postura correcta das articulações e a sua mobilização diária, afim de evitar a rigidez articular e a atrofia muscular.

As Talas são úteis na prevenção das deformações, particularmente nas fases de agudização da doença.

A cirurgia na A.C.J. deve ser considerada com muita prudência e rigor, e para ser coroada de êxito carece de ser complementada com uma excelente cinesiterapia.

A grande cirurgia deve ser efectuada no fim do crescimento, sendo previamente indispensável uma boa preparação psicológica da criança e dos pais.

Certas intervenções cirúrgicas muito simples, como as tenotomias, podem ser extremamente eficazes ao permitirem libertar uma articulação fixada em atitude viciosa como acontece, por exemplo, ao nível das ancas com as tenotomias dos adutores das coxo-femorais.

Os professores, que têm de ser informados da doença da criança, e que devem colaborar no seu tratamento, não a devem superproteger.

Estas crianças, sobretudo quando a doença se inicia em plena adolescência, carecem de um grande apoio moral e psicológico. São frequentes as depressões que podem ser minimizadas ou evitadas com uma boa "reassurance" propiciada pela equipa multidisciplinar.

Sempre que possível, na escola, a criança deve participar em actividades de grupo. As dispensas da ginástica têm de ser criteriosas e, se possível, devem ser substituídas por sessões de natação e passeios de bicicleta.

A escolha de uma actividade profissional tem de ser discutida em tempo oportuno com a criança e com os pais, estando os desejos da criança por vezes condicionados pela sua actividade funcional.

Estudos recentes sobre a inserção sócio-profissional de adultos jovens sofrendo de A.C.J. revelam uma adaptação satisfatória, mas à custa de sacrifícios que poderiam ter sido minimizados ou evitados.

Um melhor conhecimento da história natural da doença, dos riscos de algumas terapêuticas que podem originar complicações irreversíveis, e um verdadeiro tratamento multidisciplinar, permitirão uma futura inserção social melhor.

A família tem um papel muito importante no crescimento social da criança. Os pais não devem ter qualquer complexo de culpa em relação à doença da criança, e não a devem superproteger. É muito importante que os outros filhos não se sintam alvo de menor interesse dos pais.

Mais importante do que a artrite, é o modo como a criança e os pais encaram a doença. Com optimismo e cumprindo os conselhos do médico, a maioria das crianças atinge a idade adulta como se nunca tivesse sido doente.

Para se obterem estes bons resultado a criança deve ser tratada por um pediatra com experiência reumatológica ou por um reumatologista com experiência pediátrica, cabendo ao médico de família o importante papel de colaborar com a criança, a sua família e o seu médico especialista.

Viana de Jesus A.

Calcitonina-Sandoz®

(calcitonina sintética de salmão)

100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



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



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



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

Glucosartril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

**CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM**

Apresentação:

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

 **DELTA**
LABORATORIOS MASSAMÁ - QUELUZ
Grupo **ROTTA RESEARCH**

Interaction Entre les Agents Infectieux Environnant et L'Hôte dans les Spondyloarthropathies

BERNARD AMOR

Faculté de Médecine/Hôpital Cochin, Paris

Historiquement, le syndrome de Reiter et les arthrites réactionnelles ont été identifiés avant tout en raison de l'association d'arthrites à des symptômes intestinaux ou génito-urinaires dont l'origine infectieuse était probable.

D'autres agents déclenchants ont été identifiés. Une statistique établie en France en 1982 (Tableau 1) donne une idée de l'épidémiologie de ces agents dans notre pays (2). Cette situation peut être très différente dans un autre pays où à une autre période. Deux critères sont nécessaires pour que l'on puisse admettre qu'un germe est agent déclenchant d'arthrite réactionnelle.

Son isolement est le critère majeur mais il très rarement obtenu. Deux exemples le montrent.

— Partant de 140 syndromes de Reiter post-urétritiques, l'isolement de *Chlamydia* n'a été positive que dans 24 cas et dans un cas chez le partenaire sexuel soit 17% (3).

— De 40 coprocultures dans des arthrites réactionnelles à *Yersinia*, seules 9 ont été positives (4). Durant une épidémie de diarrhée, il arrive souvent que le germe puisse être isolé que des sujets souffrant de dysenterie mais ne souffrant pas d'arthrite.

Le deuxième critère est le taux des anticorps envers l'agent suspecté, mais quel est l'importance de ce critère? Par exemple, les anticorps IgG antichlamydia sont trouvés chez 64% des arthrites réactionnelles sexuellement transmises mais aussi chez 36,6% des sujets controls. Bien que le taux géométrique moyen des anticorps soit plus élevé dans les arthrites réactionnelles que chez les controls, le taux des

Tableau 1. *Germes Responsables D'arthrites Reactionnelles en France en 1982 et Mode D'identification de Germe*

	Isolement	Sérologie
<i>Chlamydia trachomatis</i> (CT)	25	61
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3	46
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0	24
<i>Shigella</i>	2	29
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	7	dont 1 avec CT
Gonocoque	6	dont 3 avec CT
<i>Salmonella</i>	4	3
Streptocoque hémolytique	1	dont 1 avec CT
<i>Klebsiella</i>	2	
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	
Aucun germe dans 50% des cas		

anticorps n'est pas très nettement différent chez ceux qui souffrent d'urétrite non gonococcique et chez ceux qui souffrent d'arthrite réactionnelle post-urétritique.

Quelques différences dans la réponse anticorps vis à vis de *Yersinia* ont été notées chez ceux qui ont souffert d'arthrite par rapport à ceux qui n'ont souffert que de syndromes intestinaux, par exemple, la concentration moyenne des IgA spécifiques anti-*Yersinia* est plus élevée chez les patients arthritiques (5, 6). La preuve que *Chlamydia trachomatis* et *Yersinia enterocolitica* sont des agents responsables d'arthrites réactionnelles reste donc essentiellement statistique. Leur rôle chez des individus donnés est souvent difficile à établir. Bien plus, l'absence de réponse anticorps à un antigène donné peut être plus significative que sa présence si l'hypothèse de la similitude moléculaire est correcte. En ce sens, Van Bohemen n'a pas trouvé d'anticorps vis à vis de l'épitope qui croise avec HLA B27 M1 dans le sérum des 35 spondylarthrites (7).

Il y a un consensus pour accepter l'idée que les germes trouvés chez les patients arthritiques ou non arthritiques ne sont pas différents, par exemple, la composition antigénique de *Yersinia enterocolitica* type III (YE:03) isolé de sujets ayant et n'ayant pas souffert d'arthrite, étudié par Yu est comparable (8).

A l'opposé, nous savons aussi que pour chaque genre quelques sérotypes sont arthritogènes et d'autres ne le sont pas. *Yersinia* :03 et :09 trouvés en Scandinavie et quelquefois en France sont arthritogènes mais *Yersinia* :08 présent aux USA ne l'est pas. Les sérotypes de *Chlamydia trachomatis* de D à K sont arthritogènes mais les sérotypes LGVI, LGV2 et A, B, C, ne le sont pas. *Shigella flexneri* est arthritogène, *Shigella sonnei* ne l'est pas. Nous devons également garder en mémoire le fait que 30 à 50% des patients souffrant de maladies qui sont cliniquement indiscernables des AR ne présentent aucun signe direct ou indirect d'une infection récente. Bien plus, même si un agent infectieux est reconnu comme spécifiquement responsable du déclenchement d'une arthrite, il n'y a aucune preuve que le traitement de cette infection soit capable de modifier la durée des symptômes rhumatismaux ou de prévenir leur rechute.

Un traitement prophylactique comme la pénicilline dans le rhumatisme articulaire aigu n'a jamais été proposé dans les arthrites réactionnelles probablement parce que son efficacité serait difficile à prouver et aussi, parce que nous savons que des agents infectieux différents sont capables de déclencher des attaques aiguës chez le même patient.

Quelques explications de l'inefficacité des traitements antibiotiques peuvent être proposés. En ce qui concerne les *Chlamydiae*, on sait qu'il existe deux étapes dans le cycle de développement. Les corps élémentaires sont des bactéries extracellulaires ne se multipliant pas et sont les agents infectant. Les corps réticulaires de plus grande taille ne sont pas infectant, sont métaboliquement actifs et se multiplient dans les cellules. Ces bactéries sont susceptibles d'établir une infection latente dans les cellules de l'hôte et sont capables de stimuler de façon polyclonale les cellules B. Les cellules infectées peuvent servir de réservoir permettant un relargage persistant de particules infectieuses (9). Cependant, l'existence d'infections latentes persistantes à l'origine des rechutes du syndrome de Reiter n'a jamais pu être démontrée.

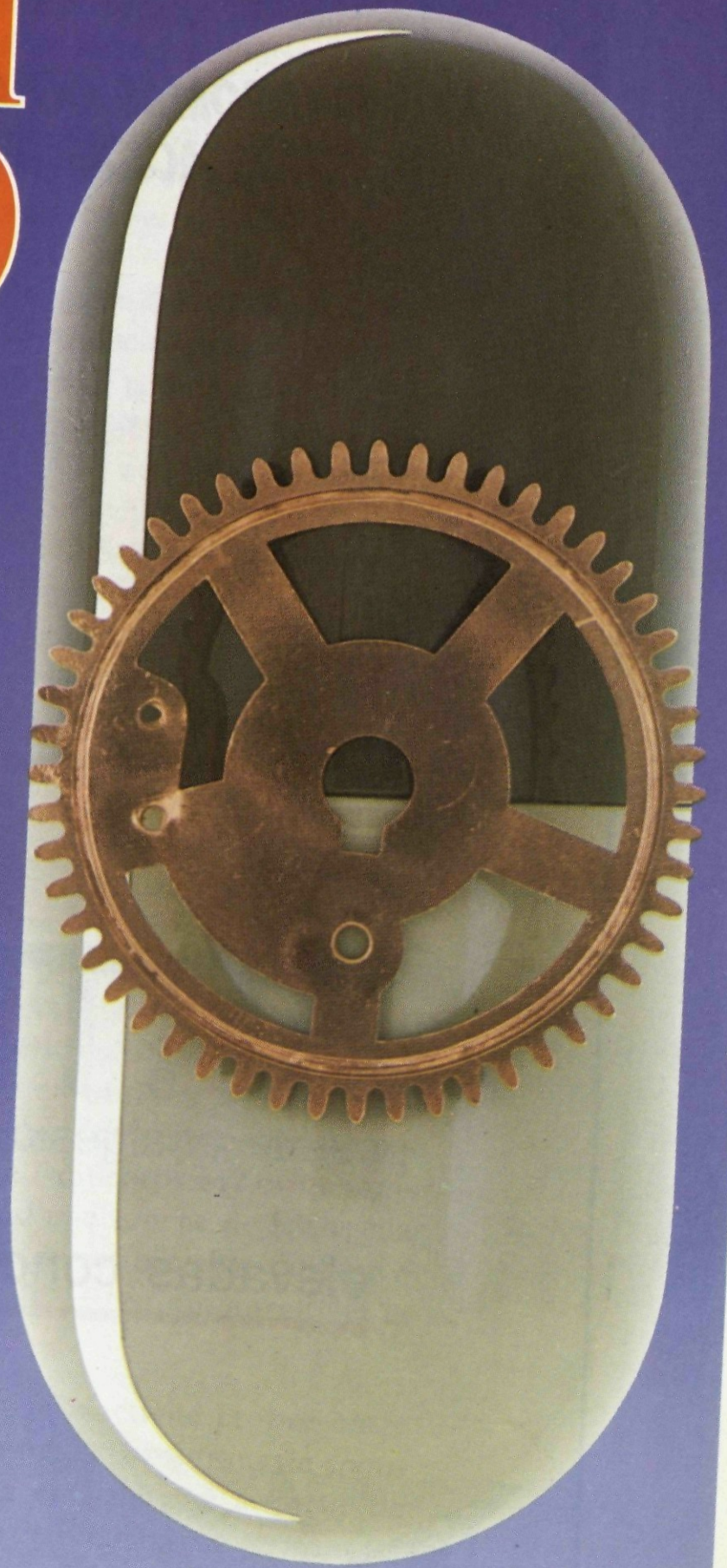
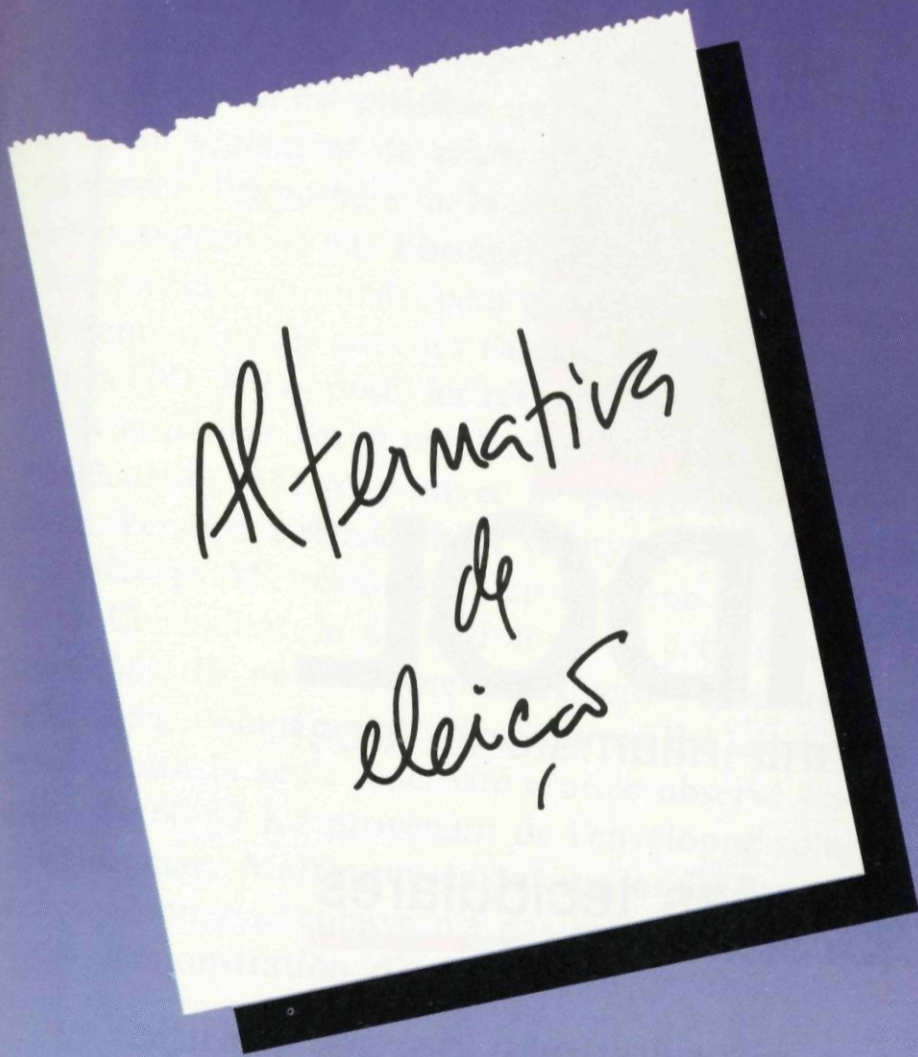
Dans les arthrites réactionnelles déclenchées par les *Yersinia enterocolitica*, des travaux récents de Gansford et Toivenen (10) suggèrent une stimulation chronique du tissu lymphoïde intestinal et, par conséquent, l'existence d'une infection chronique latente. Ils ont décrit une réponse IgA forte et persistante et, en particulier, une

NAS AFECÇÕES REUMATISMAIS

Rantudil

ACEMETACINA

60



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



Bial

DOR **INFLAMAÇÃO**

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



ARTRIDOL[®]

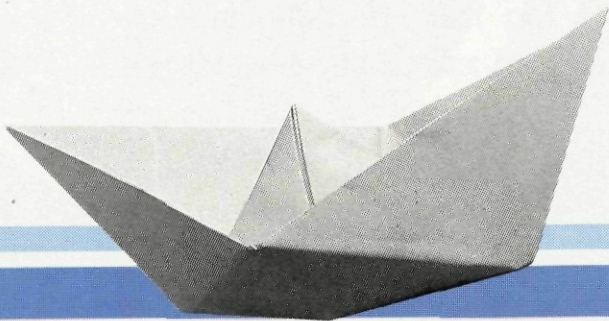
potente analgésico e anti-inflamatório local

elevadas concentrações tecidulares

a simplicidade de ser líquido

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

LABORATÓRIOS
SIGMA



réponse des IgA sécrétoire spécifique des *Yersinia*. Etant donné que la demi vie de IgA est de quelques jours, une stimulation prolongée par une infection latente est une hypothèse raisonnable.

Trois théories ont été proposées pour tenter d'expliquer ces faits.

a) un antigène commun est responsable de la maladie chez des individus prédisposés.

Tous les agents déclenchants des arthrites réactionnelles sont des enterobactéries Gram négatives même *Chlamydia* qui possède dans sa paroi cellulaire un lipopolysaccharide comparable à celui que l'on trouve chez les mutants Re d'entérobactérie (9). Bien sur un tel antigène commun n'a de valeur que si il n'est présent que dans les souches rhumatogènes et absent dans les souches non rhumatogènes. Or, aucun des antigènes communs aux enterobactéries jusqu'alors identifiés ne répond à cette exigence.

b) une seconde théorie peut être proposée tenant compte de la susceptibilité des individus porteurs d'antigènes HLA B27 à ces agents déclenchants.

Trois différents épitopes ont été jusqu'alors identifiés sur la molécule B27. Deux sont reconnus par des anticorps monoclonaux spécifiques décrit par Grumet (11). Le troisième n'est détectable comme nous l'avons montré avec Toubert (12) que par la restriction de l'activité cytotoxique des T lymphocytes.

Aucun de ces 3 épitopes n'est spécifiquement lié aux spondyloarthropathies. Néanmoins, il est possible qu'un organisme rhumatogène ait un antigène commun avec un seulement de ces trois épitopes. C'est en un sens, une nouvelle façon de concevoir l'hypothèse de la similitude moléculaire ou de la tolérance croisée proposée initialement par Ebringer (13). Si l'on ne prend en compte que les résultats les plus récents, on remarquera que Cohen et coll. n'ont pas pu démontrer d'antigènes présents dans les souches rhumatogènes et absents dans les souches non rhumatogènes (14). A l'opposé, les résultats obtenus par Van Bohemen et coll. (15) utilisant deux anticorps antimono-clonaux B27 M1 et M2 vont dans le sens de la similitude moléculaire. M1 réagit avec un antigène de 16000 dalton (16 Kd) qui est présent chez *Yersinia enterocolitica* sérotype :09 et *Klebsiella pneumoniae* K21 et K43. L'anticorps M2 réagit avec un antigène de 20 kd qui est présent sur *Shigella flexneri*. Cependant, la méthodologie de cette étude a été critiquée par Ogazawara et coll. (16). Ils ne confirment pas cette réactivité croisée en utilisant des antigènes bactériens comparables s'ils n'ont pas été solubilisés par des détergents et dans ces conditions, la seule réactivité croisée observé l'est entre l'anticorps M2 et un antigène de 60-80 Kd provenant de l'enveloppe solubilisée d'une souche de *Klebsiella pneumoniae*. Malheureusement, un antiserum vis à vis de cet antigène de 80 Kd fabriqué chez le cobaye n'a pas réagit avec de cellules B27+, ce qui aurait été la vraie démonstration d'une réactivité croisée.

c) une troisième théorie s'appuie sur l'existence d'une réactivité croisée entre des bactéries et les lymphocytes HLA B27+ obtenus de patients souffrant de spondylarthrite (17). Initialement, un antiserum de lapin a été fabriqué à partir de *Klebsiella pneumoniae* K43. Cet antiserum était capable de lyser spécifiquement les lymphocytes périphériques de sujets B27+ atteints de spondylarthrite ankylosante et de syndrome de Reiter.

Par la suite, le déterminant antigénique de *Klebsiella pneumoniae* a été localisé sur un facteur filtrate susceptible de modifier les leucocytes de sujets B27+ AS- de façon à les rendre susceptible à la lyse par l'antiserum. Un plasmide a été suspecté

d'être l'agent modifiant. Récemment, le même groupe proclame que tous les germes de l'intestin de sujets atteints de spondylarthrite ont une réactivité croisée avec les cellules B27+ AS+. Cette réactivité croisée a été trouvée chez 52 patients AS+ et seulement chez 50 sujets B27+ AS- (18). Dans une telle situation, il apparaît que *Klebsiella pneumoniae* ne doit pas attirer notre attention plus que d'autres germes non pathogènes de la flore intestinale et que toute notre attention doit se porter sur cet agent filtrable. Nous avons donc isolé de *Klebsiella pneumoniae* K43 envoyé par le docteur Geczy un plasmide de 2,2 Kb. Ce plasmide n'a montré aucune hybridation spécifique avec le DNA HLA B27 testé par la technique de Southern blot. En dépit d'un nombre réduit de DNA testés ces résultats n'apportent pas d'argument à l'hypothèse plasmidique puisque environ 80% des sujets HLA B27 atteints de spondylarthrite auraient du donner un résultat positif (19).

D'autres informations concernant les interactions entre hôte et son environnement peuvent être obtenus en étudiant la fréquence de la sévérité du syndrome de Reiter et de la spondylarthrite dans deux populations ayant la même fréquence génique du HLA B27 mais ayant des conditions de vie différente.

En 1942, durant la secondaire guerre mondiale et de 1954 à 1960 durant la guerre d'Algérie, plusieurs centaines de cas de syndrome de Reiter post-dysentérique ont été dénombrés parmi les soldats américains ou français récemment arrivés en Afrique du Nord. Contrastant avec cette épidémie, le syndrome de Reiter n'a pas été observé chez les gens vivant en Afrique du Nord qu'ils soient d'origine européenne ou autochtone. Ces observations suggèrent l'existence en Afrique du Nord d'un environnement bactérien déclenchant la maladie chez les sujets récemment arrivés (20,21). D'un autre côté, nous avons en France, la possibilité d'observer des spondylarthrites chez des sujets nés et vivant en France, chez des sujets nés et vivant en Afrique du Nord et chez les sujets dont les parents sont originaires d'Afrique du Nord mais qui sont nés et qui vivent en France. Nous savons que la fréquence antigénique du HLA B27 est similaire dans ces trois populations (6,7% en Algérie, 6,8% en France). Nous savons aussi que HLA B27 est présent chez 79% des patients d'Afrique du Nord et dans 78% à 96% dans toutes les populations caucasoides étudiées (22).

La comparaison de ces spondylarthrites dans ces 3 populations similaires sur le plan génétique permettait d'étudier le rôle des facteurs d'environnement sur la fréquence et la sévérité de la maladie.

La sévérité de la spondylarthrite a été appréciée par un critère unique: la nécessité de recourir à une prothèse totale de hanche pour coxite. Un questionnaire a été envoyé à 12 grands services d'orthopédie demandant:

- le nombre de prothèses totales de hanche mis en place entre 1974 et 1983 chez les patients atteints de spondylarthrite,
- l'âge des patients au moment de l'intervention
- l'origine géographique des patients à leur naissance

Quatre services ont fourni des renseignements très complets. Quatre nous ont répondu n'avoir réalisé aucune prothèse de hanche pour spondylarthrite durant ces 10 ans et quatre départements n'ont pas pu répondre parce que spondylarthrite et polyarthrite rhumatoïde n'étaient pas distinguées dans leur fichier.

Le tableau II montre que 22 des 71 cas opérés, soit 30% sont nés en Afrique du Nord. Nous savons par ailleurs que le pourcentage des spondylarthrites venant d'Afrique du Nord traitées en France est de 7,9%. Comme nous n'avons aucun document sur la fréquence de la spondylarthrite en Afrique du Nord, nous avons pensé pouvoir l'apprécier en comparant le rapport polyarthrite/spondylarthrite dans plusieurs consultations de rhumatologie en France et en Afrique du Nord. Les critères de diagnostic utilisés sont les mêmes dans toutes ces unités. Le tableau III montre que le rapport de ces deux principales maladies inflammatoires est le même dans les deux populations. Nous pouvons donc conclure que la spondylarthrite est plus sévère en Afrique du Nord mais n'y est pas plus fréquente qu'en France durant les 10 dernières années. Nous noterons aussi une plus grande fréquence des débuts infantiles et juvéniles de la maladie en Afrique du Nord qu'en France (tableau IV). A l'opposé, les enfants de sujets originaires d'Afrique du Nord nés en France débute leur maladie au même âge que les sujets d'origine française.

On peut donc penser qu'il existe en Afrique du Nord un environnement infectieux d'origine aqueuse interagissant avec l'hôte dès l'enfance et favorisant des spondylarthrites périphériques et sévères.

Tableau II

Sp.A. ayant bénéficié d'une PTH de 1974 à 1983
(service d'orthopédie de Cochin (Pr Postel, Pr Kerboull), de Bichat (Pr Duparc), d'Henri Mondor (Pr Goutallier)

Sujets nés en France	43	donc 26 avant 30 ans
Sujets nés en Europe	5	
Sujets nés en AFN	22	dont 14 avant 30 ans
Sujets nés aux Antilles	1	
Total	71	

Les jeunes adultes génétiquement prédisposés qui n'ont pas été antérieurement exposés à cette flore et qui arrivent en Afrique du Nord développent une arthrite réactive ou un syndrome de Reiter. Cette hypothèse se trouve indirectement confortée par l'épidémiologie des spondyloarthropathies au Groenland étudiée par Bardin (27). Au Groenland, le syndrome de Reiter est fréquent et essentiellement d'origine sexuelle. On peut donc émettre l'hypothèse que dans ce pays froid, les infections transmises par l'eau qui seules peuvent infecter des sujets très jeunes sont rares, permettant ainsi aux infections sexuelles touchant des sujets plus âgés d'entrer en jeu. Dans cette situation, les spondyloarthropathies prendront plutôt l'aspect clinique d'arthrite réactive ou de syndrome de Reiter. Ces résultats suggèrent

Tableau III. Rapport PR~Sp.A. dans les Consultations de Rhumatologie

Cochin 72-73	295/86	3,4
1973		HLA B27
Cochin 81-82	393/171	2,29
Enquête SFR 1982 (2)	1421/754	1,86
Hôpital El Ayachi — Rabat	299/143	2,09
Hôpital de Douira — Algérie		2,5

Tableau IV. *Début Infantile ou Juvenile de la SP.A*

	Nb de cas	Début avant 15 ans
Laoussadi (16) Algérie	134	24,8%
Hajjaj-Hassouni (17) Maroc	143	25%
Doury (18) Maroc	41	29%
Benlamine (19) France	100	10%
SFR 1982 (2) Ensemble des cas	533	16,5%
Maghrébins nés en France	47	0
Maghrébins nés en AFN	11	0

une modulation de l'aspect clinique et de la sévérité des spondyloarthropathies en fonction de l'âge d'exposition à l'environnement infectieux chez les individus prédisposés (tableau V). Dans ce cas, les conditions de vie, le tout à l'égoût, le réfrigérateur seraient des facteurs permettant de réduire la gravité des spondyloarthropathies mais sans en réduire la fréquence.

Quelles que soient les relations entre spondyloarthropathies et agents infectieux, une infection persistante latente, tolérance croisée ou transfert d'un matériel génétique spécifique, il est clair que la réponse de l'hôte et la clé de la pathogénie de ces maladies.

L'analyse du DNA, du gène HLA B27 et la séquence des amino acides des produits du gène sont similaires chez les sujets normaux et chez les spondylarthritiques (8). L'analyse du polymorphisme des fragments de restriction quand le DNA est digéré par l'endonucléase PVU2 montre un fragment de 9,2 Kb qui est plus fréquent chez les patients AS+ B27+ que chez les controls AS- B27+. Le risque relatif de voir se développer une spondylarthrite est de 119 pour les B27, de 6.85 pour ceux qui possèdent le fragment de 9,2 Kb mais si un individu possède à la fois B27 et le fragment de 9,2 Kb, le risque devient de 297 (29). Curieusement, il n'a pas été trouvé d'association entre ce fragment de 9,2 Kb et 17 syndromes de Reiter dont 84% étaient B27+ et chez les patients de spondylite psoriasique.

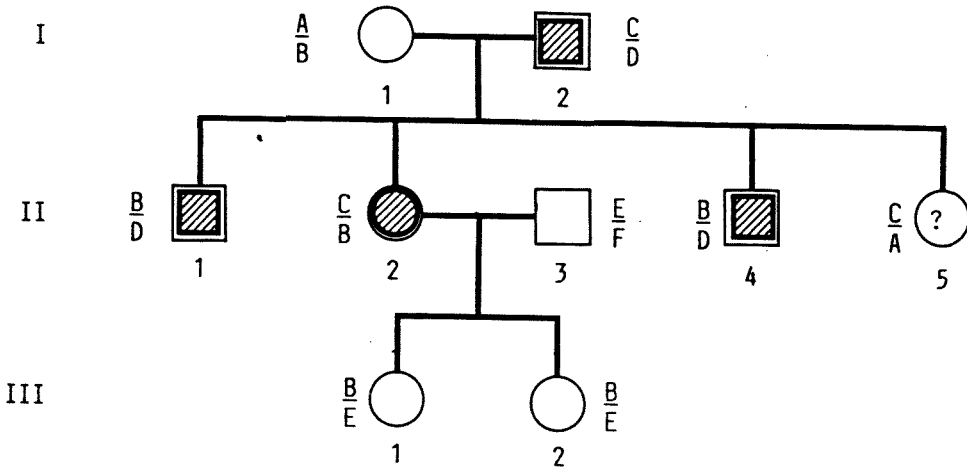
Un fragment de 3,5 Kb est généré par la digestion du DNA humain génomique par l'enzyme de restriction Taq I et son hybridation par une sonde HLA de classe I. Ce fragment corrèle et ségrége avec un allèle qui code pour HLA B27 et est probablement une partie du DNA codant pour B27 lui même.

Nous avons étudié la bande polymorphe de 3,5 Kb dans une famille où la spondylarthrite semble se transmettre avec les allèles sérologiques B27 et B12 (30).

Tableau V. *Hypothèse sur les Relations entre l'Age du Contage Infectieux et la Forme Clinique de la Spondyloarthropathie chez les Sujets Prédisposés*

Age du 1er contage	Expression clinique des spondyloarthropathies		
	Arthrite réactionnelle	Sp.A axiale	Sp.A périphérique
Enfance	0	++	+++
18 à 30 ans	++	+	±
Plus tard ou pas de contage	±	±	0
Association d'autres facteurs (RCH, Crohn psoriasis)	0	+	++

Dans la famille SAN (figure 1), le grand père atteint de spondylarthrite est hétérozygote HLA B12 et B27. Les trois autres membres de la famille atteints B27 pour II-1 et B12 pour II-2. II-5 qui est B12 est une jeune fille de 10 ans qui a seulement souffert jusqu'à présent de talalgies transitoires. L'analyse des fragments de digestion par l'enzyme Taq 1 avec une sonde génomique révèle 30 bandes sur les autoradiographies. Tous les individus B27 étudiés (I-2, II-1 et II-4) possèdent la bande polymorphe de 3,5 Kb mais cette bande est aussi présente chez quelques individus B12. I-2 qui est hétérozygote B27, B12 mais aussi II-2 et II-5 chez qui l'haplotype C (A29, C-B12, Dr1) du grand père est présent. Donc tous les patients atteints de spondylarthrite dans cette famille possèdent la bande de 3,5 Kb Taq 1. Le fragment correspondant des sujets B27 n'hybride pas avec une sonde spécifique B suggérant que ce fragment de 3,5 Kb correspond à un gène de classe I qui est en déséquilibre de liaison avec l'allèle B27. Chez les patients atteints de spondylarthrite possédant l'allèle B12, cette bande de 3,5 Kb s'hybrident avec une sonde B spécifique indiquant qu'il s'agit alors d'un gène B ou B like. D'autres membres de la famille portent l'allèle B12 mais ont hérité cette allèle du père II-3 qui n'est pas de la même famille, n'ont pas cette bande de 3,5 Kb. Ainsi, dans cette famille, les deux haplotypes parentaux C et D peuvent être à l'origine de la maladie. Le premier contenant l'allèle B12 et le second l'allèle B27. En conséquence dans cette famille, le grand père a transmis le gène de susceptibilité de la spondylarthrite par deux mécanismes, un classique où 27 est l'allèle marqueur et un autre où B12 est l'allèle marqueur et où une séquence HLA B corrélée avec la spondylarthrite est présente.



A = A2, C1, B5, Dr-
 B = A28, C4, B35, Dr-
 C = A29, C-, B12, Dr1
 D = A2, C5, B27, Dr7
 E = A2, C5, B12, Dr4

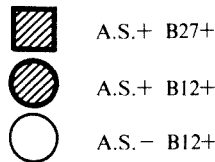


Figure 1

FAMILLE SAN.

D'un autre point de vue, nous avons récemment étudié le rôle des polynucléaires dans la spondylarthrite à la recherche d'anomalie de leur fonction (31). Nous avons mesuré la réponse chémoluminescente, la chémotaxie la consommation d'oxygène O_2 et la production d'ions superoxyde O_2^- des polynucléaires provenant de patients atteints de spondylarthrite et de controls. Les mesures ont été faites en aveugle. Aucuns malades ne recevaient de médicaments stéroïdiens ou non stéroïdiens pendant au moins 3 jours avant le test. Quinze patients étaient atteints de spondylarthrite dont 14 B27+ et 22 controls dont le B27 n'a pas été testés, ont été étudiés. Les polynucléaires ont été stimulés par le zymosan traité par le sérum, par le phorbol myristique acétate (PMA) et par ionophore calcique. La cinétique de la réponse chémoluminescente et la réponse à un chémoattractant le fMLP ne se sont pas révélées différentes dans les deux groupes. Chémoluminescente et la réponse à un chémoattractant le fMLP ne se sont pas révélées différentes dans les deux groupes. Au contraire, comme le montre la figure 2, le métabolisme oxydatif mis en évidence à la fois par la consommation d'oxygène et par la production d'ions superoxydes est significativement réduit chez les patients atteints de spondylarthrite quand les polynucléaires sont stimulés par le zymosan opsonisé. Le métabolisme oxydatif est apparu normal quand les polynucléaires étaient stimulés par le PMA ou par un ionophore calcique. Cette diminution de l'explosion oxydative paraît indépendante de l'activité de la maladie. Ces résultats suggèrent une anomalie de membrane des polynucléaires dans la spondylarthrite ankylosante.

Il y a quelques années, nous avons observé la présence de cristaux d'apatite dans les mitochondries de cellules synoviales des sujets atteints de spondylarthrite ou de syndrome de Reiter (32) mais aussi dans les synoviales de polyarthrite à adjuvant de Freund chez le rat Lewis. Y-a-t-il un rapport entre ces anomalies de la

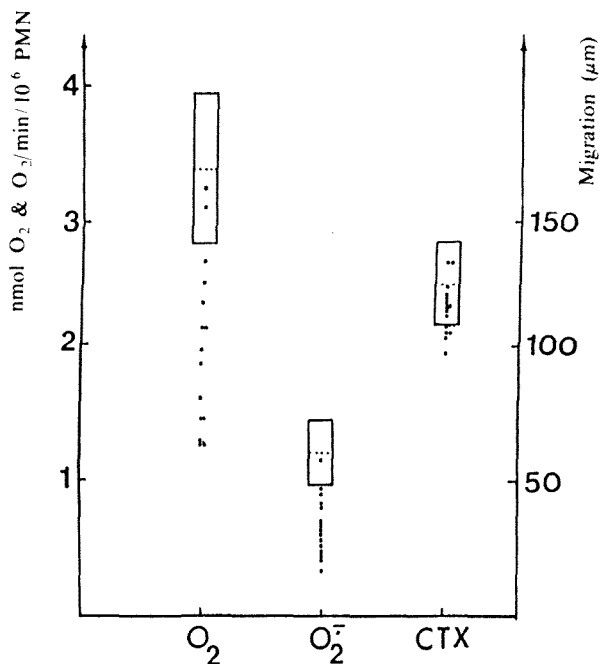


Figure 2: Consommation d'oxygène (O_2), production d'ion superoxyde (O_2^-) et chemotaxie chez 15 patients atteints de PSR. Les zones encadrées représentent moyenne \pm SEM de 22 sujets témoins.

réponse oxydative et l'existence de ces cristaux d'apatite intramyochondriaux et ceci a-t-il un rapport avec les anomalies de la réponse de l'hôte et les anomalies génétiques dans la spondylarthrite? Ceci reste à déterminer.

En conclusion, les relations entre les agents infectieux et les spondyloarthropathies sont complètement différentes de celles que l'on observe dans les maladies infectieuses classiques. Les antibiotiques sont incapables de traiter ou de prévenir ces maladies. Les agents infectieux semblent moduler le début et la sévérité de ces maladies mais ne paraissent pas modifier leur fréquence. Les prédispositions génétiques et la réponse de l'hôte restent le problème majeur pour comprendre la pathogénie des spondyloarthropathies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fiessinger N, Leroy E: Contribution à l'étude d'une épidémie de dysenterie dans la Somme. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 40: 20-30, 1916.
2. Amor B, Bouchet H, Delrieu F: Enquête nationale sur les arthrites réactionnelles de la société française de rhumatologie. *Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic.* 50: 733-743, 1983.
3. Amor B: Chlamydia and Reiter's syndrome. In *Advances in Inflammation Research, Vol 9: The Spondyloarthropathies*, pp 203-210. Edited by M. Ziff and S.B. Cohen, Raven Press New York 1985.
4. Laitinen O, Leirisalo M, Skyvl G: Relation between HLA B27 and clinical features in patients with Yersinia arthritis. *Arthritis Rheum.* 20: 1121-1124, 1972.
5. Toivanen A, Lahesmaa-Rantala R, Granfors K: Circulating Yersinia specific immune complexes of IgM, IgG and IgA classes in patients with and without reactive arthritis during on year follow up. *Clin. Rheum.* 5: 129 (abstract) 1986.
6. Toivanen P, Stahlberg T, Granfors K, Toivanen A: Antibody response against Yersinia enterocolitica in patients with and without reactive arthritis: analysis by immunoblotting. *Clin. Rheum.* 5: 129-130 (abstract) 1986.
7. Van Bohemen CG, Nabbe AJJM, Dekker-Says AJ, Goei THE HS, Van der Linden MJP, Cats SA, Zannen HC: Antidodies to enterobacterial cell envelope antigens in ankylosing spondylitis. *Advances in Inflammation Research Vol. 9: The spondyloarthropathies* edited by M. Ziff and S.B. Cohen. Raven Press, New York, 1985, pp. 165-171.
8. Yu Oty, Ogasawara M, Hill JL, Kono OH: Study of Reiter's syndrome with special emphasis on Yersinia enterocolitica. *Immunological Review*, 86: 27-45, 1985.
9. Levitt D, Daner R, Bard J: Both species of Chlamydia and two biovar of Chlamydia trachomatis stimulate mouse B lymphocytes. *J. Immunol.* 136: 4249-4254, 1986.
10. Gransford K, Toivanen A: IgA-antiyersinia antibodies in Yersinia triggered reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 45: 561-565, 1986.
11. Grumet FC: Monoclonal antibodies to HLA-B27. *Br. J. Rheumatol.*, 22 (suppl. 2) 110-118, 1983.
12. Toubert A, Gomard E, Grumet FC, Amor B, Levy JP: Identification of several functional subgroups of HLA B27 by restriction of the activity of antiviral T killer lymphocytes. *Immunogenetics*, 20: 513-525, 1984.
13. Ebringer A, Baines M, Childferstone M, Ghuloom M, Ptaszynska T: Etiopathogenesis of ankylosing spondylitis and the cross tolerance hypothesis. *Advances in Inflammation Research Vol 9: The spondyloarthropathies* edited by M. Ziff and S.B. Cohen. Raven Press, New York, 1985, pp. 101-127.
14. Cohen ML: Antigenic characterisation of enterobacteriaceae associated with Reiter's syndrome. *Advances in Inflammation Research Vol 9: The spondyloarthropathies* edited by M. Ziff and S.B. Cohen. Raven Press, New York, 1985, pp. 173-177.
15. Van Bohemen CG, Grumet FC, Zanen HC: HLA-B27 M1 and M2 cross-reactive antigens. *Advances in Inflammation Research Vol 9: The spondyloarthropathies* edited by M. Ziff and S.B. Cohen. Raven Press, New York, 1985, pp. 157-164.
16. Ogasawara M, Kono D, Yu DTY: Mimicry of human histocompatibility HLA B27 antigens by Klebsiella pneumoniae. *Infection and Immunity*, 51: 901-908, 1986.

17. Geczy AF, Alexander K, Bashir HV, Edmonds JP, Upfold L, Sullivan J: HLA-B27, Klebsiella and ankylosing spondylitis: biological and chemical studies. *Immunol. Rev.* 70: 23-50, 1983.
18. McGuigan LE, Prendergast JK, Geczy AF, Edmonds JP, Baschir HV: Significance of non-pathogenic cross reactive bowel flora in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 45: 566-571; 1986.
19. Toubert A, Gomard E, Philippon A, Levy JP, Amor B: Klebsiella pneumoniae and ankylosing spondylitis. A still unresolved kink. *Clin. Rheum.* 5: 131 (abstract), 1986.
20. Bernard JG, Badrouillard R, Feline A, Lucaes R: Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. (A propos de 310 cas). II — Étude épidémiologique. *Sem. Hôp. Paris*, 40: 2623-2629, 1964.
21. Swanson CA, Badrouillard E, Feline A, Lucaes R: Discussion of Reiter's syndrome with report of case. *Br. J. Rheumatol.*, 22 (suppl. 2): 110-118, 1983.
22. Djoudi H: Etude du système HLA dans la population. Application en rhumatologie. Thèse de Doctorat es-sciences médicales. Alger 1985.
23. Hajjaj-Hassouni N, Benmansour B, Boutaib L, Aboudaya G, Tazi A: La spondylarthrite ankylosante au Maroc. A propos de 143 observations réunies en 4 ans. *Journées d'Echanges Franco-Marocains*. Rabat, 1983.
24. Laoussadi S: Les spondylarthrites ankylosantes infantiles et juvéniles. Thèse Alger, 1969.
25. Benlamine MB: Pelvispondylite rhumatismale. Etude comparative chez l'homme (100 observations) et la femme (75 observations). *Mémoire C.E.S. de Rhumatologie*, Paris 1981.
26. Doury F: La spondylarthrite ankylosante infantile et juvénile. *Rhumatologie* 35: 133-136, 1983.
27. Bardin T, Lathrop GM, Enel G: Etude clinique et épidémiologique du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, 1986, à paraître.
28. Szotz N, Riethmuller G, Weiss E, Meo T: Complete sequence of HLA-B27 cDNA identified through the characterisation of structural markers unique to the HLA-A,-B and -C allelic series. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 1428-1432, 1986.
29. Reveille JD, McDaniel DO, Barger BO, Koopman WJ, Acton RT: Restriction fragment length polymorphism (RFLP) in ankylosing spondylitis (AS): association with a 9.2 kb PvuII fragment. *Arthritis Rheum.* 29: N.° 4 suppl. Abstract n.° 86 and 124, 1986.
29. Reveille JD, McDaniel DO, Barger BO, Koopman WJ, Acton RT: Restriction fragment length polymorphism (RFLP) in ankylosing spondylitis (AS): association with a 9.2 kb PvuII Fragment. *Arthritis Rheum.* 29: N.° 4 suppl. Abstract n.° 86 and 124, 1986.
30. Huetz F, Mariotti M, Lucotte G, Deshayes P, Amor B: Polymorphism of HLA Class I genes in an ankylosing spondylitis family. To be published.
31. El Abbouy A, Paul JC, Roch Arveiller M, Dougados M, Giroud JP, Amor B, Raichvarg D: Blood polymorphonuclear behavior in patients with ankylosing spondylitis (à paraître).
32. Delbarre F, Laoussadi S, Amor B, Kahan A: Microcristaux d'hydroxyapatite dans les mitochondries de synoviocytes au cours de divers rhumatismes humains et expérimentaux. *CR Acad. Sc. Paris*, 293: 567-574, 1981.

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°
1000 LISBOA



Artrite Reumatóide... ou poderá ser artrite gotosa?

ZYL 010-A-4-84

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

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

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

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

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

ZYLORIC-300

(allopurinol BP)

Previne a artrite gotosa

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



Wellcome LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.

Doença de Behçet

Revisão da Consulta de Reumatologia do H. St.ª Maria*

CARLOS MIRANDA ROSA**, MÁRIO VIANA QUEIROZ***

RESUMO

Os autores apresentam os resultados de 22 doentes com doença de Behçet (D.B.), diagnosticados de acordo com os critérios de diagnóstico aceites no Simposium Internacional sobre doença de Behçet realizado em Istambul em 1977, seguidos na Consulta de Reumatologia do H.S. Maria.

Doze doentes eram do sexo masculino e dez do sexo feminino, com idade média de $35,5 \pm 11,7$ anos sendo a idade média de início da D.B. aos $29,7 \pm 10,5$ anos. As úlceras orais e a artrite foram as manifestações clínicas mais frequentes e estavam presentes em 21 (96%) dos doentes.

As lesões oculares e as lesões cutâneas polimórficas ocorreram respectivamente em 13 (59%) e em 11 (50%) dos doentes, registando-se em 8 doentes (36%) a presença de hiperreactividade cutânea. O envolvimento do sistema nervoso central complicou a evolução da D.B. em 4 (23%) dos doentes e os fenómenos de tromboflebite dos membros inferiores estavam presentes em 3 (14%) dos casos.

A presença de imunocomplexos circulantes foi detectada em 8 (53%) dos 15 doentes testados. A pesquisa do anticoagulante lúpico realizada em 7 doentes foi positiva em 2 doentes. A tipagem HLA dos loci A, B e C realizada em 17 doentes revelou a presença do antígeno HLA-B5 em 8 (47%) doentes e do antígeno HLA-B27 em 4 (23%) dos doentes testados.

A estratégia terapêutica incluiu a administração de colchicina, de anti-inflamatórios não esteróides, e de talidomida nos doentes com manifestações predominantes articulares e mucocutâneas, e de corticosteróides em doses elevadas, e de imunossuppressores nos doentes com lesões oculares graves e envolvimento do sistema nervoso central.

SUMMARY

The authors present the results of 22 patients with Behçet's disease according to the diagnostic criteria proposed by the International Symposium on Behçet's Disease, Istanbul 1977. The patients consisted of 12 males and 10 females, with an average age of $35,5 \pm 11,7$ years and the age at the onset of $29,7 \pm 10,5$ years.

Oral aphtha and arthritis were the most frequent signs and appeared in 21 (96%) of the patients.

Eye lesions and polymorphic skin lesions were observed respectively in 13 (59%) and 11 (50%) of the patients, and a positive skin pattery test was seen in 8 (36%) patients.

Central nervous system involvement occurred in 4 (23%) of the 22 patients and deep thrombophlebitis was reported in 3 (14%) cases.

Circulating immune complexes were present at some time in the course of the disease in 8 (53%) of the 15 patients tested.

HLA antigens from 17 patients were investigated and a positive HLA-B5 was found in 8 (47%) and the HLA-B27 in 4 (23%).

The therapeutical strategy included the administration of non steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and thalidomide in predominant arthritis and mucocutaneous lesions. High dose systemic corticosteroides and immunosuppressive drug therapy were reserved for severe eye disease and central nervous system involvement.

* Trabalho do Núcleo de Reumatologia (Resp. Prof. Viana Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua) do Hospital de Santa Maria

** Interno do Internato Complementar de Reumatologia do H.S. Maria

*** Assistente Hospitalar de Reumatologia Prof. Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (D.B.) pode definir-se como uma aftose bipolar orogenital recorrente, associada com outras manifestações multissistêmicas, sendo as mais frequentes as oculares, as cutâneas, as articulares, as neurológicas e as vasculares, que traduzem diferentes expressões clínicas de um substracto anatomopatológico comum de vasculite (1).

A D.B. apresenta uma distribuição universal, com focos de maior prevalência em certas áreas do globo, respectivamente nas populações do Japão e da Bacia do Mediterrâneo (2).

A D.B. manifesta-se habitualmente durante a terceira década de vida havendo contudo alguns casos descritos que ocorreram na infância e em indivíduos com mais de 65 anos de idade (3). Nas grandes séries Japonesas sobre a D.B., a prevalência é idêntica em ambos os sexos, representando os doentes do sexo masculino cerca de 52% dos casos (4).

Os mecanismos etiopatológicos responsáveis pelo aparecimento das manifestações clínicas da doença, permanecem obscuros, apesar de amplamente investigados. Em relação às diferentes hipóteses etiológicas formuladas, as mais atraentes dizem respeito à actuação de agentes infecciosos de natureza viral e à desregulação do sistema imunitário que confere à D.B. um carácter de doença auto-imune de etiologia desconhecida. O número dos investigadores apoiantes da hipótese etiológica infecciosa de natureza viral tem aumentando, baseando a sua argumentação na observação através da microscopia electrónica de partículas «virus-like» em tecidos provenientes da íris, da córnea, da retina e da membrana basal glomerular de doentes com a D.B. (5).

Por outro lado, os estudos laboratoriais revelaram uma falência na replicação do vírus herpes simples do tipo I previamente introduzidos em culturas de linfócitos estimulados, provenientes dos doentes.

Os defensores da hipótese etiológica que atribui à D.B. um carácter de doença auto-imune, baseiam as suas convicções na evidência clínica e histopatológica de uma vasculite dos vasos de pequeno calibre, e ainda na presença de anti-corpos circulantes dirigidos contra antigénios da mucosa oral e de imunocomplexos circulantes detectados no soro dos doentes. Também foram detectados nos doentes, alterações da imunidade celular, traduzidas pela presença de células T citotóxicas capazes de revelar uma transformação blástica quando postas em contacto com homogeneizados da mucosa oral (2).

A existência de casos de D.B. em membros da mesma família, e a constatação de uma incidência aumentada do antigénio de histocompatibilidade HLA-B 5 que confere aos doentes um carácter de maior morbidade clínica, alertam-nos para a importância dos factores genéticos no desencadear do processo patológico (6).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 22 doentes ambulatoriais da Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de Doença de Behçet (D.B.) realizado com base na presença em cada doente de três ou mais dos critérios de diagnóstico propostos por O'Duffy e aceites no Simposio Internacional sobre D.B. efectuado em Istambul em 1977, e que são 1) Estomatite aftosa recorrente; 2) Aftose genital

recorrente; 3) Hiperreactividade cutânea; 4) Vasculite cutânea; 5) Uveíte; 6) Sinovite; 7) Meningoencefalite.

Dos 22 doentes observados, 12 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino com idades compreendidas entre os 16 e os 57 anos (idade média = $35,5 \pm 11,7$ anos). A idade média de início da D.B. foi de $29,7 \pm 10,5$ anos, e a duração da doença foi de $4,5 \pm 4$ anos.

Para além da história clínica e do exame objectivo cuidadosos, os doentes foram observados em consulta de oftalmologia e submetidos a um protocolo laboratorial que incluiu a realização de um hemograma completo, estudos sumários da função renal (doseamento da ureia, ácido úrico e creatinina no soro e urina tipo II), e hepática (T.G.O.; T.G.P.; F. alcalina e T. Protrombina), pesquisa de factores reumatóides do tipo IgM e pesquisa de anticorpos antinucleares e Anti-DNA.

O doseamento dos factores do complemento sérico C3 e C4, assim como do complemento hemolítico total CH 50, foram efectuados em 17 doentes. A pesquisa de imunocomplexos circulantes foi realizada em 15 doentes, e a detecção do anti-coagulante lúpico foi efectuada em 7 doentes. A determinação dos antigénios de histocompatibilidade dos loci A, B, e C foi efectuada em 17 dos 22 doentes estudados.

Em todos os doentes, foram realizados radiogramas da bacia, da coluna dorso-lombar e das articulações envolvidas, e ainda radiogramas do tórax e electrocardiograma. Para além destas análises, foram ainda solicitados para cada doente, os exames complementares de diagnóstico julgados necessários, para uma melhor avaliação da sua situação clínica.

RESULTADOS

Em 15 (68%) dos 22 doentes observados, a D.B. iniciou-se por aftose oral recorrente isolada, ou associada a outras manifestações major da doença. Nos restantes 7 (32%) doentes constatou-se a presença de uma fase pré-aftosa caracterizada pela ocorrência de lesões cutâneas eritema nodoso-like observadas em 2 doentes, manifestações de artrite em 2 doentes, lesões oculares em 2 doentes e ainda num outro doente foi registada a ocorrência de um acidente vascular cerebral de etiologia não esclarecida. No seu conjunto, estas manifestações clínicas precederam entre 2 e 6 anos (duração média = 3,7 anos) o aparecimento das úlceras aftosas da orofaringe.

• *Manifestações Cutâneo-mucosas*

As úlceras aftosas da orofaringe estavam presentes em 21 (96%) dos 22 doentes estudados, e as ulcerações aftosas genitais em 17 (77%) dos doentes (figura 1).

A presença de hiperreactividade cutânea caracterizada pelo aparecimento em poucas horas, de uma pústula estéril no local previamente submetido a punção cutânea por agulha simples esterilizada, foi referenciada em 8 dos 22 doentes, correspondendo a uma percentagem de positividade de 36% dos casos.

Outras lesões cutâneas polimórficas foram observadas no seu conjunto em 11 (50%) dos doentes, destacando-se a presença de lesões de foliculite e de pseudo-foliculite (acne-like) na face e no tronco em 5 (23%) dos casos (figura 2), lesões do tipo do eritema nodoso nos membros inferiores em 6 (27%) dos casos e pápulo-vesículas na palma das mãos e no tronco em 2 (9%) dos doentes.



- *Envolvimento Ocular*

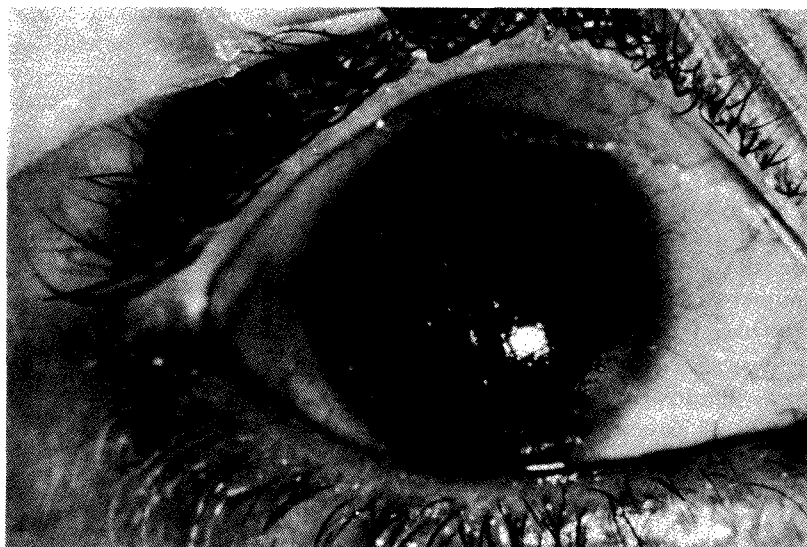
Episódios de infecção conjuntival acompanhados de fotofobia com ou sem visão turva, habitualmente de curta duração (1 ou 2 dias) e alívio espontâneo, foram referidos por 17 (77%) dos doentes.

O exame oftalmológico revelou a presença de lesões de uveíte anterior uni ou bilateral em 5 (23%) doentes (figura 3), lesões de coriorretinite grave em 4 (18%) doentes com um total de 7 olhos atingidos, esclerite em 3 (14%) doentes, um doente que apresentava um foco hemorrágico retiniano unilateral no trajecto da veia nazal superior, um doente com alterações dos vasos perimaculares caracterizada pela extravasão do contraste (fluoresceína), e ainda num doente foi detectada uma maculopatia unilateral com dilatação venosa. O envolvimento do tracto uveal posterior ocorreu em 7 (32%) dos 22 doentes observados. Os défices mais ou menos acentuados da acuidade visual foram, a regra, nos doentes com uveíte posterior.

Em relação à evolução das lesões oculares detectadas, apenas se registou um caso de amaurose unilateral num doente do sexo masculino e de 39 anos de idade que apresentou um quadro clínico com episódios recorrentes de iridociclite bilateral, surgindo posteriormente um descolamento da retina com proliferação vitro-retiniana resistente à terapêutica instituída.

- *Envolvimento Articular*

Os episódios de artrite e/ou artralguas, evoluindo de modo recorrente com envolvimento oligo ou poliarticular, estavam presentes em 21 (96%) dos doentes. As articulações mais frequentemente atingidas foram os joelhos em 15 (68%) doentes e as tibio-társicas em 12 (55%) doentes. Outras articulações periféricas envolvidas menos frequentemente foram os punhos, os cotovelos, as metacarpofalângicas e as interfalângicas proximais das mãos. A avaliação clínica e radiológica, permitiu



a detecção de sacro-ileíte unilateral em 5 (23%) dos doentes. Não observámos em qualquer dos doentes com envolvimento articular a presença de deformações nem de destruições osteoarticulares.

- *Envolvimento do Sistema Nervoso*

Quadros clínicos polimórficos traduzindo o envolvimento de estruturas do sistema nervoso central foram detectadas em qualquer altura da evolução da D.B. em 4 (18%) dos 22 doentes estudados.

Um doente do sexo masculino apresentou aos 23 anos de idade um quadro clínico de Hiperreflexia tendinosa bilateral e simétrica acompanhando um episódio recorrente de aftose orogenital e artrite, correspondente a uma lesão menor da via piramidal.

Outro doente do sexo feminino e de 40 anos de idade apresentava uma história clínica com crises convulsivas do tipo do grande mal epiléptico precedidas por outras manifestações sistémicas da D.B., desenvolveu um quadro clínico com afasia e bradipsiquia traduzindo a ocorrência de um acidente vascular cerebral no território da artéria cerebral média. O E.E.G. realizado nesta doente revelou a presença de uma disritmia teta temporal esquerda pouco acentuada e de carácter irritativo, e a arteriografia cerebral revelou uma pequena estenose (< 20%) da artéria carótida interna esquerda (figura 1).

Um quadro clínico com úlceras aftosas orais, artrite e diplopia correspondem ao início da D.B. num doente do sexo masculino e de 18 anos de idade.

Um acidente vascular cerebral com hemiparésia esquerda e de etiologia não esclarecida precedeu em 6 anos o aparecimento das restantes manifestações major da D.B. num doente do sexo masculino e de 41 anos de idade.

- *Tromboflebite*

A presença de trombozes venosas dos membros inferiores foi detectada em qualquer altura da evolução da D.B. em 3 (14%) dos nossos doentes.

- *Alterações Laboratoriais*

A presença de valores da velocidade de sedimentação eritrocitária superiores a 20 mm/l. ^oh. (Método Westergreen) e inferiores a 80 mm/l. ^oh. juntamente com as elevações das globulinas séricas α_2 e β , corresponderam às alterações laboratoriais mais frequentemente detectadas em todos os doentes, principalmente nos períodos de exacerbação da D.B.

Os níveis séricos dos factores do complemento C3 e C4, assim como o CH 50, foram pesquisados em 17 doentes, registando-se a presença de valores de C3 superiores a 120 mg/dl em 5 (29%) dos doentes com os restantes parâmetros dentro da normalidade. A presença de imunocomplexos circulantes foi detectada em 8 (53%) dos 15 doentes testados. A pesquisa de factores reumatóides séricos do tipo IgM, de anticorpos antinucleares e de anticorpos anti-DNA foi negativa em todos os doentes. A pesquisa de anticoagulante lúpico (ACL) realizada em 7 doentes, reve-

lou a presença deste auto-anticorpo circulante de um tempo parcial de tromboplastina prolongado.

- *Tipagem HLA*

Na determinação dos antígenos celulares do sistema major de histocompatibilidade correspondentes aos loci A, B, e C efectuada em 17 dos 22 doentes, destacamos a presença do antígeno HLA-B 5 em 8 doentes e do antígeno HLA-B 27 em 4 doentes.

- *Capilaroscopia*

O estudo capilaroscópico do leito ungueal efectuado em apenas um doente, revelou a presença de ansas capilares finas e largas e algumas tortuosas, anastomoses arterio-venosas e palidez acentuada do fundo.

- *Terapêutica*

A estratégia terapêutica que utilizámos nos doentes consistiu na administração de colchicina na dose de 1 mg/dia, associada ou não aos anti-inflamatórios não esteróides (A.I.N.E.), e que foi prescrita a todos os doentes cuja sintomatologia era dominada pela aftose orogenital e pela artrite.

Em apenas um doente do sexo masculino e de 53 anos de idade, a ausência de eficácia terapêutica com a colchicina justificou a administração da talidomida na dose de 150 mg/dia, assistindo-se a uma melhoria clínica com episódios recorrentes de aftose orogenital menos frequente e intensos e alívio da artrite.

Os doentes que apresentaram lesões da câmara anterior do olho, foram meditados com midriáticos e corticosteróides locais, fazendo igualmente corticosteróides por via sistémica durante curtos periodos de tempo, se a gravidade das lesões inflamatórias o exigisse.

Nos doentes que exibiram manifestações clínicas sugestivas de envolvimento activo do S.N.C. e lesões oculares graves de uveíte posterior, a terapêutica instituída incluiu a administração de corticosteróides por via parentérica em doses elevadas (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona) associados com imunossuppressores do tipo do clorambucil na dose de 0,2 mg/kg/dia.

DISCUSSÃO

O início da D.B. por uma fase pré-aftosa caracterizada pela ocorrência de outras manifestações major da doença onde sobressaem a artrite, as lesões cutâneas polimórficas, o eritema nodoso e os fenómenos de tromboflebite dos membros, foi recentemente realçada por investigadores turcos, que referiram este modo de início da D.B. em 30% dos casos (7). Em 7 (32%) dos nossos doentes constatámos igualmente a presença de uma fase pré-aftosa com ocorrência de lesões eri-

tema nodoso-like em dois doentes, artrite em dois doentes e lesões oculares em dois doentes, que precederam o início das ulcerações aftosas da orofaringe entre os 2 e 6 anos (duração média = 3,7 anos). Incluímos também neste grupo um doente que após ter sofrido um acidente vascular cerebral (A.V.C.) do hemisfério direito de etiologia não esclarecida aos 31 anos de idade, e que deixou como sequela uma hemiparesia esquerda, desenvolveu aos 37 anos de idade um quadro clínico com aftose bipolar (orogenital) e uveíte.

As úlceras aftosas da cavidade oral, isoladas ou associadas com outras manifestações sistémicas da doença inauguraram a D.B. em 68% dos casos, e durante a evolução os episódios recorrentes atingiram 21 (96%) dos 22 doentes estudados, constituindo a manifestação clínica mais frequente da D.B. na nossa série, e que está de acordo com os resultados obtidos noutras séries mais extensas (8).

As ulcerações aftosas genitais, recorrentes e dolorosas, localizadas na vulva, na vagina, na glande, no escroto e no pénis, estavam presentes em 17 (77%) dos casos e evoluíram para a cura clínica sem sequela cicatricial. Para O'Duffy, as úlceras aftosas genitais estão presentes em qualquer altura da evolução da doença em cerca de 80% dos casos e apresentam uma predilecção pelo sexo feminino (8). As ulcerações aftosas vaginais, são frequentemente indolores e devem ser pesquisadas em todas as doentes, uma vez que podem manifestar-se unicamente por leucorreia e/ou dispareunia (2).

Um grupo de lesões cutâneas polimórficas incluindo as lesões papulo-vesiculares, as úlceras cutâneas iniciadas por pústulas de pseudo-foliculite com aspecto «Acne-like» quando localizadas na face e no tronco, e as lesões nodulares dermo-epidérmicas e sub-agudas eritema nodoso-like, ocorreram no seu conjunto em 11 (50%) dos nossos doentes, sendo referidas noutras séries em 66% dos casos (9).

As lesões eritema nodoso-like dos membros inferiores surgiram habitualmente no decorrer de uma síndrome inflamatório febril, com evolução para a cura clínica sem necrose nem supuração, tendo-se manifestado em 6 (27%) dos casos.

A hiperreactividade cutânea constitui um critério major de grande valor diagnóstico e que apesar de não ser patognomónico, é um achado típico na D.B. em actividade estando presente em cerca de 75% dos casos (10). Contudo, esta reactividade cutânea inespecífica, exhibe uma variação quantitativa pronunciada na sua resposta perante estímulos apropriados de acordo com o estágio de actividade da doença, devendo este facto relacionar-se muito provavelmente com a relativamente baixa frequência de casos positivos (36%), encontrados nos nossos doentes.

As manifestações oculares que ocorrem durante a evolução da D.B. são as mais frequentes depois das lesões mucocutâneas e estão descritas em 60% a 75% dos casos, consoante as séries apresentadas por diferentes investigadores (11,12). Em 17 (77%) dos casos apresentados, ocorreram durante a evolução da doença episódios de fotofobia e irritação conjuntival com ou sem turvação da visão que se traduziram pela detecção da lesão ocular objectivada em 14 (64%) dos doentes.

O envolvimento do tracto uveal posterior estava presente em 7 (32%) dos doentes e manifestando-se a sua expressão de maior gravidade clínica sob a forma de coriorretinite bilateral em 4 (18%) dos casos. Estas lesões associam-se com um prognóstico de função visual desfavorável, visto que deixam habitualmente sequelas oculares em mais de 50% dos casos com défices mais ou menos acentuados da acuidade visual (13). Assim, este grupo de doentes apresenta um maior risco de evolução para a cegueira com a recorrência dos novos episódios de uveíte.

Mobilisin[®]

creme

Terapêutica anti-reumática directa

- ANTI-INFLAMATÓRIO

Estabiliza a membrana dos lisossomas impedindo a libertação de enzimas.

(Inibe os enzimas lisossómicos e a hialuronidase)

- REGENERADOR DO TECIDO CONJUNTIVO

Intensifica a circulação sanguínea.

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

- ANTÁLGICO

Pela combinação dos seus princípios activos.

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

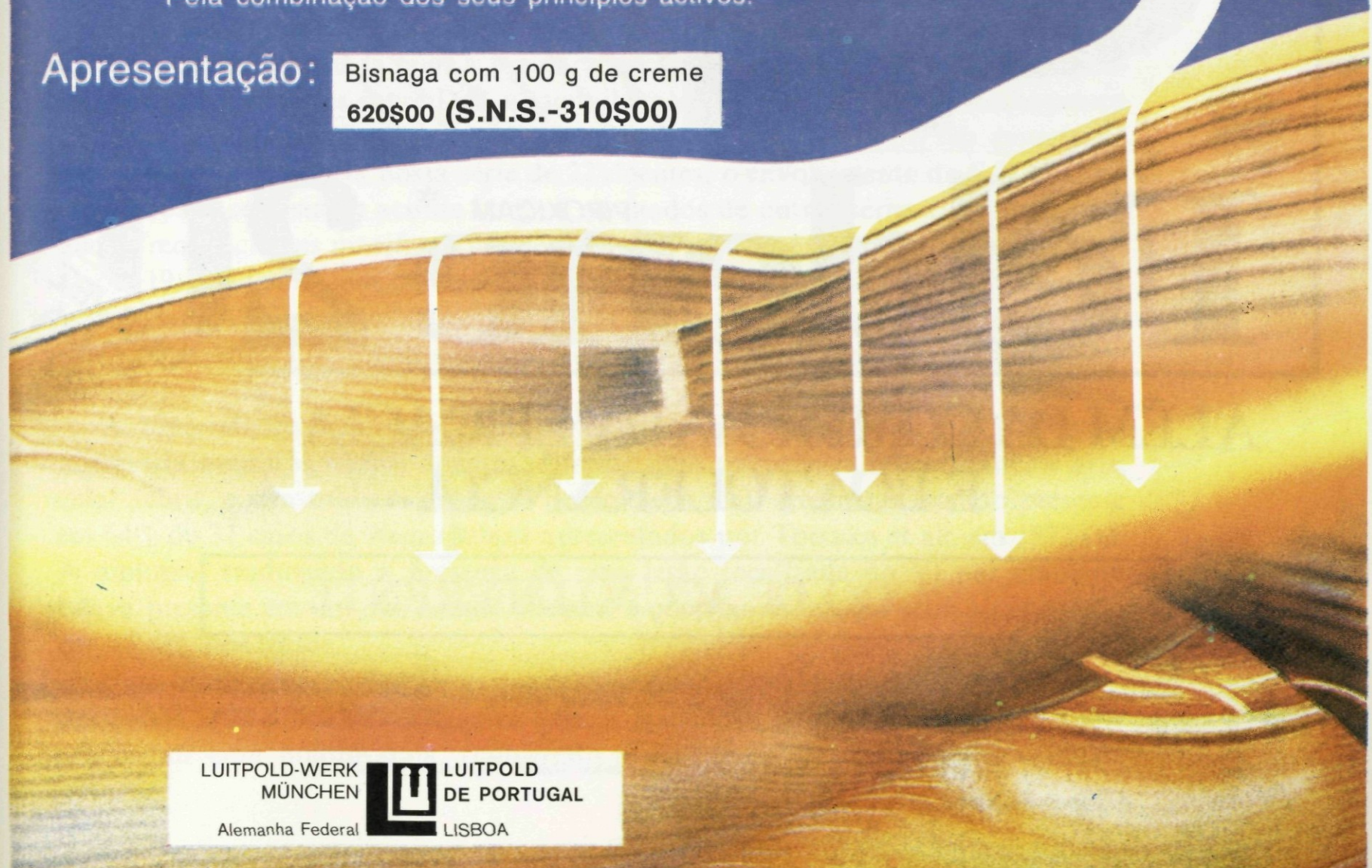
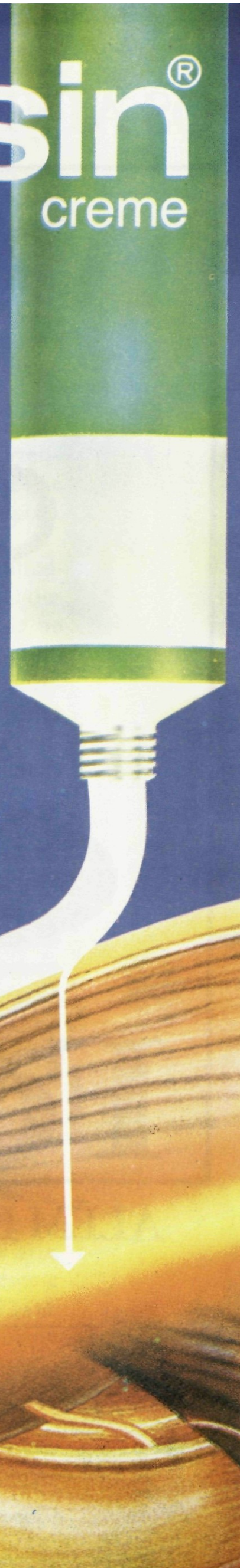
LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

Alemanha Federal



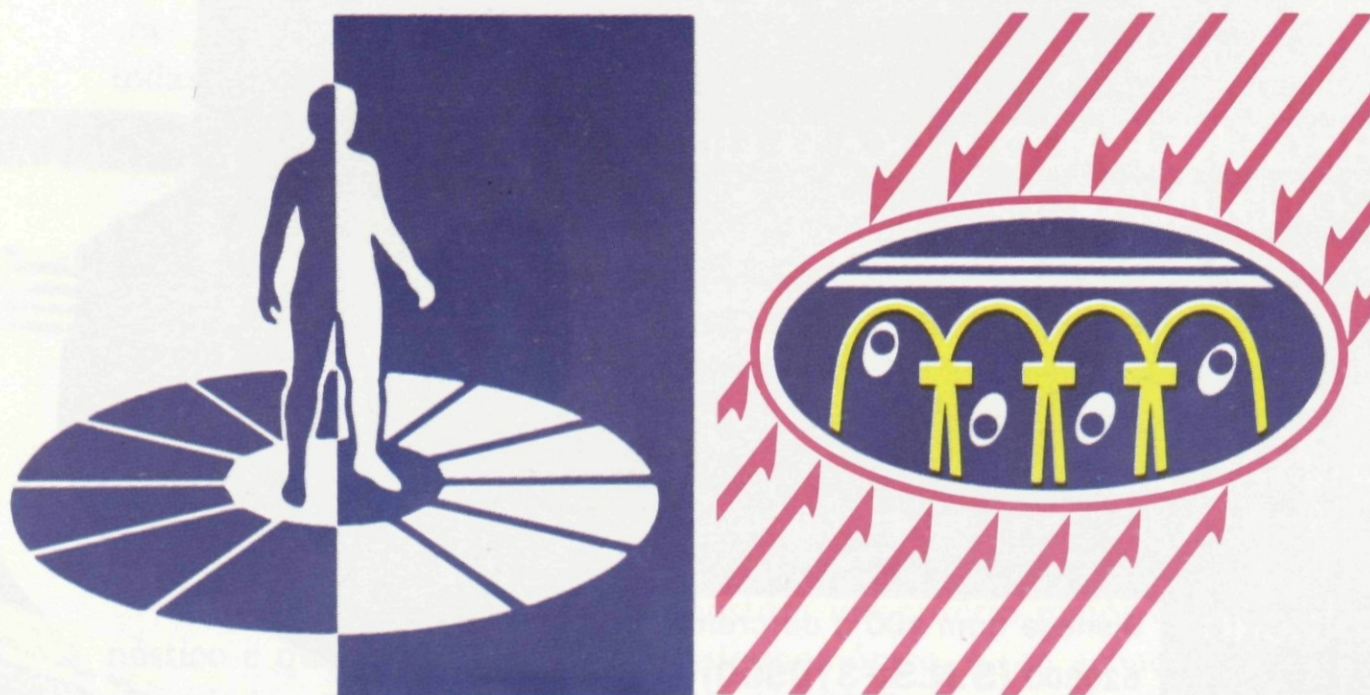
LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA



OS AINE'S NÃO SÃO TODOS IGUAIS...

PROTECÇÃO À CARTILAGEM



Feldene 20

PIROXICAM *

UMA VEZ
AO DIA

ALÉM DA COMPROVADA EFICÁCIA
E BOA TOLERÂNCIA...

UM MODO DE ACÇÃO DIFERENTE

APRESENTAÇÕES:

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

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

Pfizer

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

Sede: Porto Zemouto, Coia, Seixal • Capital Social: Escudos 850.000.000 — Conserv. Reg. Seixal — Matrícula NR 775

As outras lesões do tracto uveal posterior observadas nos nossos doentes incluíram a presença de alterações da permeabilidade dos vasos perimaculares com a fuga de contraste (fluoresceína) em um doente, dilatação venosa com maculopatia em um doente e um foco hemorrágico retiniano em um doente, correspondendo estes tipos de lesões a estádios precoces da evolução da uveíte posterior (14).

A uveíte anterior da natureza serosa ou fibrinosa com infiltrado celular e de carácter recidivante, apresenta comparativamente à uveíte posterior um melhor prognóstico visual, e ocorreu sob a forma de irite ou de iridociclite em 5 (23%) dos nossos casos. Os episódios repetidos de inflamação ocular podem deixar sequelas do tipo das sinéquias anteriores ou posteriores da íris, tal como tivemos oportunidade de constatar num dos nossos doentes.

Numa série apresentada por investigadores turcos englobando 540 doentes, as lesões oculares mais frequentemente detectadas foram respectivamente a coriorretinite em 58% dos casos, a vasculite retiniana em 22% dos casos e a uveíte anterior com hipopion surgiu em 26 doentes, associando-se em 14 deles com a instalação subsequente da atrofia óptica (15).

As manifestações articulares incluindo artrite e/ou artralguas ocorrem habitualmente em 50% a 60% dos casos de D.B. (16) e foram observados em 21 (96%) dos nossos doentes. Esta discordância entre as percentagens apresentadas, reside no facto de os doentes recrutados e incluídos na nossa casuística terem sido encaminhados para a nossa consulta de especialidade em virtude das suas queixas dolorosas articulares. Os ataques de artrite, geralmente do tipo mono ou oligo-articular com tendência à simetria e envolvimento preferencial das grandes articulações periféricas dos membros inferiores (joelhos e tibio-társicas), surgiram de forma intermitente com curso auto-limitado e não destrutivo, acompanhando-se habitualmente com outras das manifestações sistémicas da D.B. Este padrão de envolvimento articular traduz a forma clássica da artrite da D.B., tal como aparece descrito em diferentes séries consultadas (17).

Em 5 (23%) dos doentes estudados (3 e 2) detectámos a presença de sacroileíte unilateral associada com a presença do antígeno HLA B27 em 3 dos doentes. Nas grandes séries sobre D.B. a sacro ileíte aparece descrita como sendo pouco frequente apesar dos investigadores serem unânimes em relação à sua associação com HLA B27 (18). Na nossa série de 22 doentes, o envolvimento do S.N.C. em 4 (18%) dos casos está de acordo com os resultados de outras séries consultadas em que a frequência das manifestações neurológicas se situa entre os 14% e os 25% dos casos (19). Os fenómenos de vasculite cerebral são responsáveis pela ocorrência das manifestações clínicas do NeuroBehçet, daí resultando a expressão de quadros clínicos polimórficos de difícil sistematização em síndromas cerebrais bem delimitados (20).

A hiperreflexia tendinosa correspondente a uma lesão minor do S.N.C. foi observada num dos nossos doentes, durante uma recorrência mucocutânea e articular febril, e constituiu a alteração neurológica mais frequente estando presente em 64% de 31 casos de NeuroBehçet apresentados por Totsuka et all. em 1972 (1). A diplopia, traduzindo a presença de uma lesão localizada do VI par craniano estava presente em um dos nossos doentes, e ocorreu na mesma série atrás citada, em 19,4% dos casos.

Uma outra doente iniciou um quadro convulsivo local, esporádico do tipo epileptiforme, que precedeu em quatro anos a instalação de uma afasia de predomínio motor com bradipsiquia, traduzindo a ocorrência de um acidente vascular

cerebral do território da artéria cerebral média esquerda. O E.E.G. apresentava uma disritmia teta temporal esquerda de carácter irritativo e a arteriografia cerebral revelou uma redução do calibre em cerca de 20% da artéria carótida primitiva esquerda. Durante a evolução da D.B. o envolvimento do S.N.C. pode manifestar-se em qualquer momento da evolução da doença e, quando presente, associa-se com um agravamento do prognóstico vital deixando antever uma eventual recorrência fatal (21). As manifestações neurológicas podem iniciar-se de modo agudo ou insidioso e raramente correspondem à manifestação inaugural da D.B. (26).

Em relação aos meios auxiliares de diagnóstico utilizados na avaliação do NeuroBehçet, o E.E.G. é bastante sensível mas pouco específico nos dados que fornece em relação à localização, ao tipo e à gravidade da lesão. A arteriografia cerebral pode revelar a presença de alterações arteriopáticas do tipo das estenoses ou dos aneurismas (21/22) e a TAC. revela alterações em 2/3 dos casos, identificando com bastante segurança zonas de hipodensidade subcortical características (21/23).

Os fenómenos de tromboflebite dos membros inferiores presentes em 3 (14%) dos doentes, têm sido descritos noutras séries com percentagens mais elevadas, rondando os 30% (24). Na base destas lesões vasculares encontramos uma associação de aspectos patológicos que incluem a presença de alterações da coagulação com diminuição espontânea da actividade fibrinolítica do plasma e subida dos níveis de fibrinogénio sérico, lesões intrínsecas da parede dos vasos atingidos e alterações da agregação plaquetária evidentes nos períodos de maior actividade inflamatória da D.B. (25).

Durante as exacerbações da doença, detectámos em todos os casos apresentados uma elevação das globulinas séricas α_2 e β e de valores da V.S. entre os 20 e os 80 mm/1.^ªh, traduzindo de forma inespecífica a evolução de um processo inflamatório em actividade.

O antigénio de histocompatibilidade HLA-B5 presente em 8 (47%) dos 17 casos em que foi testado, associou-se com a presença de coriorretinite em dois doentes e com irridociclite em dois doentes. O HLA-B5 apresenta uma natureza heterogénea é mais frequente nas populações de etnia japonesa, e surge nos indivíduos caucásicos em 56% dos casos de D.B. e em 10% da população normal (26). Os portadores são do antigénio HLA-B5 apresentam uma predisposição genética aumentada para desenvolverem a doença e nos indivíduos afectados observa-se com uma maior frequência o tipo completo da D.B. assim como uma incidência mais elevada de lesões oculares (27).

A pesquisa do antigénio HLA-B27 que foi positiva em 4 (23%) dos 17 doentes testados, associou-se com a presença de uma sacro-ileíte unilateral em um doente. Esse antigénio tem sido considerado como pouco frequente na D.B. assim como a sacro-ileíte com ou sem espondilite, em diferentes séries consultadas (26/28). Estes achados não são todavia aceites por alguns investigadores turcos, merecendo referência uma série apresentada por N. Dilsen e colaboradores, em que a presença de sacro-ileíte foi detectada em 33% dos doentes, e a espondilite anquilosante em 10% dos doentes, associadas com uma frequência elevada de positividade para o HLA-B27 (29). A pesquisa do anticorpo sérico anti-fosfolípido designado de anticoagulante lúpico (ACL) foi positiva em 2 de 7 doentes testados, apresentando um deles um episódio prévio de tromboflebite do membro inferior.

O A.C.L. que se comporta «in vitro» como um anticoagulante, provocando um alongamento do tempo de cefalina, e «in vivo» actuando paradoxalmente como indutor de fenómenos trombóticos arteriais e venosos, tem sido descrito como

ocorrendo mais frequentemente no lupus eritematoso sistémico, podendo igualmente surgir noutras afecções como a D.B. O anticorpo anticardiolipina reactivo com o substracto fosfolipídico da cardiolipina e igualmente associado com fenómenos trombóticos venosos e arteriais foi detectado em 8% dos casos de uma série de 25 doentes apresentada por Cambridge et al (30).

A capilaroscopia do leito ungueal efectuada em um dos nossos doentes revelou a presença de ansas capilares finais e largas sendo algumas tortuosas, anastomoses arteriovenosas e palidez do fundo. Estas alterações representam alguns dos aspectos mais frequentemente detectados durante a realização do estudo capilaroscópico do leito ungueal quando efectuada em D.B. e traduzem diferentes expressões do mesmo processo patológico de microvasculite inespecífica. Aspectos semelhantes do leito vascular ungueal têm sido observados em doentes com artrite reumatóide e com lupus eritematoso sistémico, mas nunca em indivíduos normais, sendo igualmente diferente o padrão detectado em doentes com síndrome de Raynaud idiopático, esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite e nos idosos com vasculopatia ateromatosa (31).

No controle das diferentes manifestações clínicas da D.B., adoptámos uma estratégia terapêutica que incluiu a administração da colchicina na dose média de 1 mg/dia associada com AINE sempre que a sintomatologia articular o exigisse, nos doentes com queixas predominantes de ulcerações aftosas orogenitais e artrite. Obtivemos com esta associação terapêutica uma melhoria clínica dessas queixas na maioria dos doentes, com episódios aftosos e articulares recorrentes menos frequentes e menos intensos, sem modificação apreciável dos episódios recorrentes de uveíte.

Num doente do sexo masculino, a ausência de resposta à terapêutica instituída justificou a administração da talidomida na dose de 200 mg/dia assistindo-se a uma melhoria gradual da intensidade e da recorrência dos episódios de artrite e das ulcerações aftosas bipolares.

A colchicina possui uma acção anti-inflamatória que se manifesta através da estabilização da membrana celular dos leucocitos P.M.N., inibindo a actividade quimiotáxica que se encontra estimulada nestas células e é responsável pela resposta inflamatória celular de hiper-reatividade que se observa nas fases activas da D.B. (32).

Para a maioria dos investigadores, a colchicina surge como uma droga de primeira escolha no tratamento das manifestações cutâneo-mucosas e articulares. A talidomida que apresenta um mecanismo de actuação do tipo dos imunomoduladores, tem-se revelado eficaz no tratamento das lesões cutâneo-mucosas e deve reservar-se para as situações em que se observou uma falência das drogas de primeira linha (colchicina e AINE). A talidomida deve ser interdita nas doentes do sexo feminino no período fértil da actividade genital, dados os riscos de teratogenicidade fetal (33).

Os doentes com envolvimento ocular foram medicados com corticosteróides (CE) e midriáticos de aplicação tópica, tendo sido necessária a administração de C.E. sistémicos em doses elevadas, complementados com clorambucil na dose de 0,2 mg/kg/dia, nos doentes que exibiram episódios agudos de uveíte posterior. Apesar da controvérsia que rodeia a utilização dos C.E. administrados por via sistémica no tratameto da D.B., uma vez que o seu uso continuado parece não alterar de forma significativa o prognóstico e o curso natural da doença (34;35),

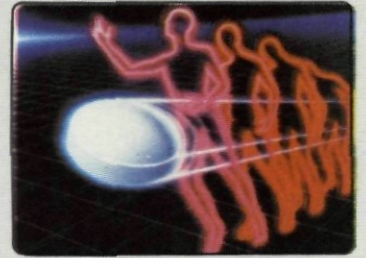
parece haver unanimidade em relação à utilização destes fármacos em doses elevadas de 1 mg/kg/dia nos surtos de agudização dominados pela presença de manifestações neurológicas e/ou oftalmológicas (35).

Os imunossuppressores devem administrar-se nos casos de corticodependência ou de cortico-resistência e a sua eficácia terapêutica geralmente observável após várias semanas de utilização, justifica a administração destes fármacos em associação com os C.E. Os resultados mais animadores decorrentes da utilização destes fármacos no tratamento da D.B., obtiveram-se com clorambocil, que na dose inicial de 0,2 mg/kg/dia se tem revelado útil na prevenção das exacerbações da uveíte posterior e na preservação da acuidade visual (36).

BIBLIOGRAFIA

1. Huang-Zheng et all. — Study of 310 cases of Behçet's syndrome, *Chinese Med. (engl.)* **96** (7): 483-90 1983
2. Miranda Rosa, C.; Viana Queirós, M. — Doença de Behçet, *Acta Reumat. Port.* **x** (1): 23-40 1985
3. Alema, G. — Behçet's Disease in: Vinken, P.J.; Bruyn, G.W. (eds), *Handbook of Clinical Neurology*; North Holland publish. CO, Amsterdam chapt. **24**: 475-512 1970
4. Debray, J. — LA Maladie de Behçet et son Épidémiologie, *Sem. Hosp. Paris* **62** (19): 1311-13 1986
5. O'Duffy, J.D.; Lehner, T.; Barnes, C.G. — Summary of the Third International Conference on Behçet's Disease, *J. Rheum.* **10** (1): 154-7 1983
6. Kudwah, A.J.N.; Madkour, M.M. — Behçet's Disease in Nine Saudi Arab Families Abstract, International Conference ON Behçet's Disease, Sept. 5-6 1985
7. Konice, M. et all. — Preaphtous Phase of Behçet's Disease «Abstract» International Conference on Behçet's Disease, Sept. 5-6 1985
8. O'Duffy, J.D. — Behçet's Disease in. *Textbook of Rheumatology* Harris, Ruddy, Sledge.; W.B. Saunders Co., chapt **74**: 1197-202 1981
9. Behçet's Syndrome — Primer on the Rheumatic Diseases, Arthritis Foundation, Atlanta G. A. 8.ªedi, 117-8 1983
10. Hamza, M. — Mise au Point sur la Maladie de Behçet, *Tunis med.* **53** (3): 179-80 1975
11. Schnitzer, L.; Fortier, P. — Maladie de Behçet, *Dermatologie T. XXX*; **53**: 3699-703 1980
12. Daghfous, M.T. et all — Les Manifestations Oculaires de la Maladie de Behçet, *Tunis Med.* **3**: 494-9 1980
13. Ehrlich, G.E. — Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes in. *Arthritis and Allied Conditions — Textbook of Rheumatology* Lea & Fabiger Philadelphia 10 edit. chap. **58** 891-6 1985
14. Benamour, S. et all — La Maladie de Behçet, *Sem. Hop. Paris* **62** (19): 1317-21 1986
15. Pazarli, H. et all — Ocular Involvement in Behçet's Disease in Turkey «Abstract», *Internat. Confer. on Behçet's Disease* Sept. 5-6 1985
16. Yardakul, S. et all — The arthritis of Behçet's Disease: A prospective study., *Ann., Rheum. Dis.* **42**: 506-15 1983
17. Bisson, M.; Amor, B.; Kahan, A.; Delbarre, F. — Les Manifestations Articulaires de L'Aphthose, *Sem. Hop. Paris* **47**: 2023-33 1971
18. Woodrow, J.C. — Genetic Aspects of the Spondyloarthropathies *Clin. Rheum. Dis.* W.B., Saunders Co. Philadelphia **11** (1): 16-7 Apr. 1985
19. Janbon, M et all — Les Manifestations Neurologiques de la Maladie de Behçet, *J. Med. Montpellier* **9** (1): 52-62 1974
20. Morgado, A. et all — Doença de Behçet, *O Médico* **1669** (109): 336-49 1983
21. Medegel, A. et all — Les Manifestations Neurologiques de la Maladie de Behçet. *Sem. Hop. Paris* **62** (19): 1325-1328 1986
22. Hamza, M. — Maladie de Behçet. «in» *Maladies dites Systémiques par Kahan* 670-682 Paris Flammarion 1982
23. Kawakita, H. et all — Neurological Aspects of Behçet's Disease *J. Nerol. Sei.* **5**: 417-39 1967
24. Wilkey, D. et all — Budd-Chiari Syndrome and Renal Failure in Behçet's Disease. *Am. J. Med.* **75**: 541-9 1983

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 Ketoprofene

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

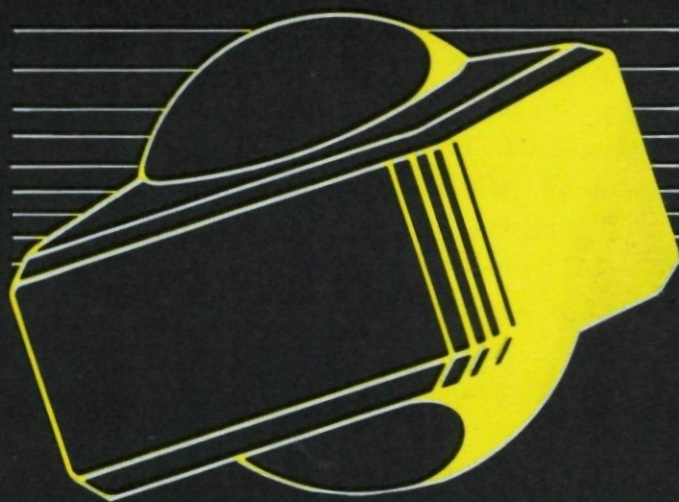


Divisão Farmacêutica Rhône-Poulenc
Laboratórios Vitória, S.A.
Venda Nova - Amadora

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

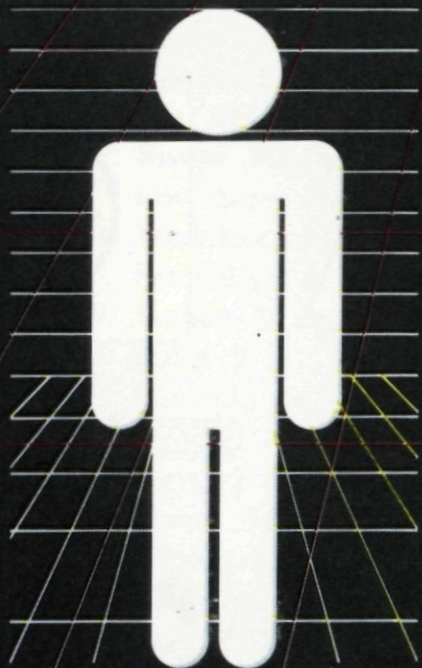
Ridaura[®]

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

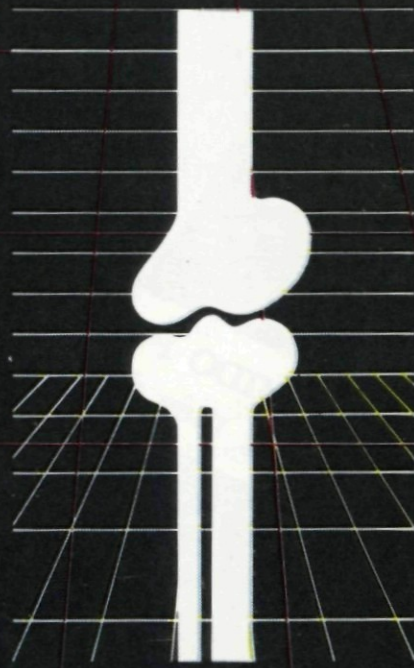


MELHORA OS PARÂMETROS

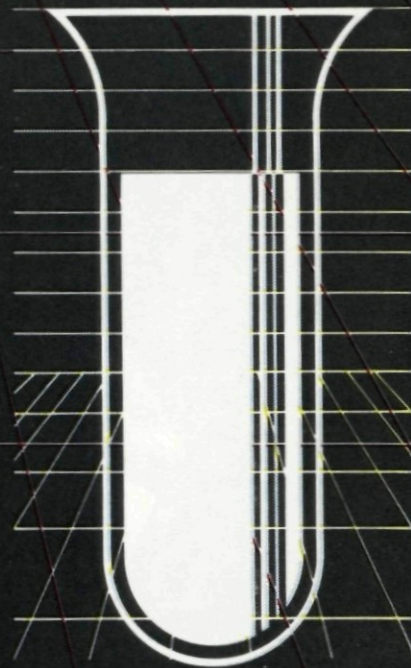
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4855S00 (S.N.S. 2177650)
P.V.P. 100 comp. 6650S00 (S.N.S. 3325S00)

25. James, D.J. et al -- Recognition of the Diverse Cardiovascular Manifestations in Behçet's Disease. *Am. Heart J.* **3**: 475-8 1982
26. Hamza, M. et al -- Système HLA et Maladie de Behçet. *Sem. Hop. Paris* **62** (19): 1314-6 1986
27. Welsh, K.I. et al -- The Major Histocompatibility System and its Relevance to Rheumatological Disorders. *Recent Advances in Rheumatology* chapt. **7**: 147-65 1983
28. Barnes, C.G. -- Behçet's Syndrome «in» Copeman's Textbook of Rheumatic Diseases 6.ª edi. J.T. Scott (ed.s) Churchil Livingstone Chapt. **69**: 1231-5 1986
29. Dilsen, N et al -- Why Behçet's Disease Should be Accepted as a Seronegative Arthritis. «Abstract» *Internat. Confer. on Behçet's Disease* Sept. 5-6 1985
30. Cambridge, G. et al -- Anticardiolipin Antibodies and Vascular Complications in Behçet's Disease. «Abstract» *Internati. Confer. on Behçet's Disease*, Sept. 5-6 1985
31. Wechsler, B. et al -- Aspects Capillaroscopiques de la Maladie de Behçet's. *Sem. Hop. Paris* **62** (19): 1329-1335 1986
32. Moraga, J.M. et al -- Valor terapeutico de la colchicina en la Enfermedad de Behçet. *Med. Clin.* **77** (1): 44-8 1980
33. Janvier, G et al -- Le Traitment de la Maladie de Behçet par la Thalidomide. *Nouv. Press Med.* **11** (4): 1080-1 1982
34. Aubertin, M.E. - Le Syndrome de Behçet. *Bord. Med.* **8** (9): 65-76 1975
35. Wechsler, et al -- Le Traitment de la Maladie de Behçet. *Sem. Hop. Paris* **62** (19): 1341-44 1986
36. Bonnet, M. -- Immunodepresseurs et Syndrome de Behçet. *J. Fr. Ophthalmol.* **4** (6-7): 455-64 1981

Efeitos Adversos dos Fármacos mais Usados em Reumatologia

II — Corticoesteróides, Imunomoduladores, Fármacos usados nas Doenças Ósseas Metabólicas; Condroprotectores, Inibidores da Síntese do Ácido Úrico, Uricosúricos e Terapêuticas Locais

ARMANDO MALCATA*

RESUMO

Analisa-se algumas das complicações susceptíveis de ocorrerem, na prática reumatológica, com a utilização dos fármacos seguintes: 1 — Corticosteróides; 2 — Imunomoduladores (incluindo, com mais detalhe, os citotóxicos e os medicamentos anti-reumáticos, ditos de acção lenta).

Realça-se a necessidade da utilização criteriosa destes fármacos, bem como a indispensável vigilância clínica e laboratorial, sistemática e metódica.

4. CORTICOSTERÓIDES

Sendo os corticosteróides (glicocorticóides) fármacos dispendiosos de potente acção anti-inflamatória, não surpreende o seu uso em diversas afecções do foro reumatológico.

Porém, essa utilização, como se pode observar tantas vezes na prática quotidiana, faz-se de um modo algo indiscriminado, não obedecendo, nem sendo caucionado por critérios judiciosos, de validade e eficácia, comprováveis clínica e cientificamente.

Ora, não sendo os corticosteróides fármacos inócuos, podendo outrossim, levar ao aparecimento de um leque variegado de efeitos secundários, importará que o seu uso se justifique e que se ponderem os benefícios esperados face aos efeitos acessórios, daí decorrentes.

Devem ser equacionadas as seguintes considerações prévias:

Quadro VI. Considerações Prévias

- qual a gravidade da doença subjacente?
- qual a duração previsível da corticoterapia?
- qual a dose necessária à obtenção do efeito desejado?
- estão presentes factores que predisponham ao aparecimento de efeitos secundários?
 - diabetes
 - osteoporose
 - úlceras pépticas, esofagite, gastrite
 - HTA, doença cardíaco-vascular
 - alterações psicopatológicas
- qual o corticosteróide a empregar?
- serão utilizáveis outras terapêuticas, afim de minimizar a dose de corticosteróides e seus efeitos adversos?
- estará indicado um regime de dias alternados?

(adaptado de Kelley — Textbook of Rheumatology, 2.^a edição)

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

Assim, o uso de um corticoide será mais justificável em doenças de maior gravidade, sendo de evitar nas de menor importância.

Também a duração, tal como a dose, devem ser as menores possíveis, dado que a maioria dos efeitos secundários são dose e tempo dependentes.

O corticoide a empregar, deverá ter o mínimo possível, de acção mineralocorticoide, sendo de evitar os de longa duração de acção, sobretudo se o tratamento for de curta duração.

Não parece justificável, o uso de conjugados glucocorticoides, destinados a longa duração de acção (dados por via i.m.), já que a sua colaboração e disponibilidade não podem ser precisadas correctamente, e no caso de aparecimento de efeitos adversos (nomeadamente psicopatológico, que não se relaciona com a duração do tratamento), não se pode proceder a um «desmame» rápido. Acresce, que tais preparados, podem produzir maior frenação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

Finalmente, deve considerar-se o uso de outros agentes quer para minimizar a dose de corticóides (por ex: imunossuppressores) quer para obviar aos efeitos acessórios (dieta, exercício, cálcio, vit. D, protectores da mucosa gástrica, tranquilizantes, etc.).

Os efeitos secundários e complicações da corticoterapia, podem ser divididos em 2 categorias:

- os que resultam, do uso continuado, em dose elevada;
- os que, mediante a paragem da terapêutica, resultam da frenação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

A frequência, gravidade e importância dependem principalmente da duração e posologias prescritas, bem como da resposta individual.

No quadro anexo, enunciam-se, as reacções adversas e analisam-se de seguida, alguns aspectos:

Quadro VII. *Reacções Adversas aos Glucocorticóides*

Oftalmológicos:

- catarata sub-capsular posterior, aumento pressão intra-ocular e glaucoma; exoftalmo

Cardiovascular:

- HTA
- ICC, em doente predisposto

Gastrointestinais:

- úlcera péptica (?); pancreatite; queixas dispépticas

Endócrino-metabólicas:

- obesidade troncular; facies lunar; deposição de gordura, supraclavicular, cervical posterior (pescoço de búfalo); hepatomegália por esteatose (raro).
- acne, hirsutismo, virilização; impotência, irregularidades menstruais
- atraso do crescimento (em crianças).
- hiperglicémia («diabetes mellitus dos esteroides»); hiperlipoproteinémia
- balanço azotado negativo
- retenção sódio, hipocaliémia, alcalose metabólica
- insuficiência supra-renal secundária

Músculo-esquelético:

- osteoporose; fracturas por compressão e espontâneas
- necrose asséptica do osso
- miopatia

Neuro-psíquicas:

- alterações do comportamento e personalidade.
- psicose
- hipertensão intracranéana; convulsões

Dermatológicas

- eritema facial; atrofia; equimoses e púrpura; estrias violáceas; atraso da cicatrização

Imunes-Infeciosas:

- supressão da hipersensibilidade retardada
- neutrofilia, monocitopenia, linfocitopenia, alterações da resposta inflamatória
- susceptibilidade aumentada às infecções

in Kelley e col, «Textbook of Rheumatology», 2ª ed., 1985

Efeitos Músculo-esqueléticos

Osteoporose: a relação entre corticoterapia e osteoporose é complexa, dependendo da dose e duração do tratamento, do estado basal do «turn-over» ósseo e balanço cálcico que pode variar com a idade e ser modificado pela doença. Também se correlaciona com o valor da massa óssea no início do tratamento.

Há um risco aumentado em crianças, mulheres pós-menopáusicas, idosos, imobilizados. Nestes grupos há uma perda maior de osso trabecular do que compacto, sendo dos mais afectados os corpos vertebrais e costelas. As fracturas destas seriam mais frequentes na osteoporose induzida pelos corticoides do que na determinada por outras etiologias.

A osteoporose pode revelar-se muitos anos após a interrupção da terapêutica (já que não houve recuperação do capital ósseo normal, vindo a ser atingido, mais precocemente, o limiar fracturário).

Fraqueza Muscular e Miopatia:

Não está relacionada nem com a idade, nem com a duração e dose do tratamento. Os músculos primeiramente afectados são os da cintura pélvica. Habitualmente a miopatia é insidiosa, sem alterações da actividade enzimática muscular, mas com aumento da excreção urinária de creatina, cujo teor se correlaciona com o grau de fraqueza muscular.

Necrose Asséptica:

Complicação frequente sendo a corticoterapia uma das suas causas mais comum. Em estudo recente, Zizic e Col., numa análise de 169 doentes com necrose isquémica do osso verificaram que 52% tomavam corticoides anteriormente ao diagnóstico.

Complicações Oftalmológicas

Cataratas (correlacionadas com a dose e duração do tratamento).

Infecções: aumento da susceptibilidade em particular nos doentes com xerofthalmia, no Síndrome de Sjogren.

Glaucoma: complicação frequente sobretudo se a dose diária for elevada na ordem dos 40 mg de prednisona por dia. Após a interrupção há, em regra retorno da pressão intra ocular à linha de base, embora alguns doentes possam ter glaucoma persistente.

Complicações Neuro-psíquicas:

Com um espectro variado de sintomas, desde insónia, ansiedade, a depressão, tendência suicida, etc. Estes efeitos não dependem da duração do tratamento e verificam-se mais nos indivíduos com alterações psicopatológicas prévias, embora não exclusivamente.

Complicações Digestivas

Incluindo náuseas, vômitos, queixas dispépticas. Pancreatite.

O potencial ulcerogénico dos corticosteróides permanece tema controverso e polémico.

Complicações Imuno-infecciosas:

Há facilitação do crescimento e potencial patogénico de vírus, bactérias, fungos, podendo desenvolver-se o processo infeccioso sem tradução sintomática.

A resposta aos testes intradérmicos com tuberculina pode ser suprimida.

Não parece ser aconselhado o uso profiláctico de isoniazida.

Complicações Endocrino-Metabólicas:

São múltiplas, decorrendo as alterações do metabolismo dos lípidos, glucidos, prótidos e do equilíbrio hidroelectrolítico, sendo frequente hiperglicémia e glicosúria («diabetes mellitus» dos esteróides; agravamento de diabetes já existentes), hiperlipoproteinémia, hipertrigliceridémia, balanço azotado negativo.

São conhecidas as alterações hidro-electrolíticas, e as complicações daí resultantes, nomeadamente em indivíduos susceptíveis (ICC, por ex.).

O atraso do crescimento será devido primacialmente à inibição do efeito esqueleítico, da hormona do crescimento.

Pode desenvolver-se um síndrome de Cushing iatrogénico, que apresenta algumas características diversas das do S. Cushing, expontâneo, ACTH-dependente, e que em parte se podem explicar pelo facto de no primeiro, a produção de ACTH ser frenada, enquanto no segundo, há elevação da taxa de ACTH, resultando na hiperplasia cortical supra renal bilateral, com o conseqüente aumento da secreção dos andrógenos adrenocorticais e dos mineralocorticóides.

 Quadro VIII. *Síndrome de Cushing-Natural Versus Iatrogénico*

A) Mais comuns no S. Cushing, natural:

- hipertensão
- acne
- irregularidades menstruais
- impotência
- hirsutismo
- estrias
- púrpura
- plétora

B) Virtualmente, unicamente no S. Cushing iatrogénico:

- hipertensão intracraniana benigna
- glaucoma
- catarata sub-capsular posterior
- pancreatite
- necrose asséptica do osso
- paniculite

C) Frequência semelhante em ambos:

- obesidade
 - sintomas psiquiátricos
 - edema
 - atraso cicatrização de feridas
-

in Kelley «Textbook of Rheumatology»

Insuficiência Supra-renal Secundário (ver adiante)

A descontinuação da terapêutica corticóide, é, também, causa de complicações, que se poderão sistematizar, em três pontos:

- 1.º Risco de exacerbação da doença de base
- 2.º Risco de aparecimento dum síndrome, incluindo, artralguas, mialguas, anorexia, náuseas, vômitos, letargia, cefaleias, febre, descamação, perda de peso, hipotensão postural e raramente paniculite nodular, e que, apesar de surgir após suspensão da corticoterapia, não depende, nem é consequência da frenação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.
- 3.º Precipitação de insuficiência supra-renal, (resultante esta da frenação do eixo adrenocorticotropo).

Com efeito, devido à corticoterapia, o nível sérico de esteróides, eleva-se, daí resultando a supressão quer da liberina CRF, «corticotrophin realising factor», hipotalâmica, quer da hormona adrenocorticotrópica hipofisária ACTH, sendo o grau dessa supressão função da dose e duração do tratamento, e, ainda, do horário de administração (doses fisiológicas de corticóides dados às 24 h têm efeito supressivo).

Dessa supressão resulta hipofuncionamento e eventual atrofia morfológica, mesmo, do cortex supra-renal, daí resultando, incapacidade do doente, sob corticoterapia, de reagir a situações de «stress», apropriadamente (casos de infecções, traumatismos, etc.).

Daí, a importância excepcional, de reforçar a dose de corticosteróides nessas situações, em doentes sob corticoterapia, bem como aquando da interrupção do tratamento, fazê-la de modo gradual, evitando a precipitação de insuficiência supra-renal.

O tempo de recuperação, após a terminação da corticoterapia, é também influenciado, pela duração desta e posologia usadas, não sendo possível precisá-lo, num dado doente (os testes mais sensíveis para avaliar a supressão do eixo são os de hipoglicémia induzida pela insulina e o da metopirona).

O processo de recuperação passa por várias fases: de início há retorno dos níveis de ACTH, ao normal, a que se segue recuperação do ritmo circadiano de ACTH, depois normalização da cortisolémia, com variação circadiana, e finalmente resposta adequada ao eixo, após estímulos geradores de «stress».

Será prudente considerar que num doente sujeito a corticoterapia supra-fisiológica, durante algumas semanas, haja frenagem do eixo, nos 12 meses subsequentes.

Finalmente, e resumindo, refere-se que a corticoterapia deve ser bem ponderada, o esquema posológico e duração bem programados, por forma a dar-se a menor dose compatível com a eficácia terapêutica, com um mínimo de efeitos secundários, optando sempre que possível por regime de dias alternados, fazendo-se recurso a fármacos que minimizem as acções iatrogénicas, e proceder a uma vigilância, metódica, e de rotina clínica e laboratorial, de modo a detectar precocemente situações que imponham alteração das decisões terapêuticas tomadas.

Atenção especial, deve ser dada a eventuais interacções medicamentosas já que os corticóides potenciam os efeitos da azatioprina, ciclofosfamida, simpaticomiméticos (em aerossóis); diminuem os efeitos de anticoagulantes orais, sulfonilureias, salicilatos, e veem os seus próprios efeitos reduzidos pelo fenobarbital, rifampicina e difenilhidantoína.

ACTH

Tem sido utilizado em patologia reumática, parecendo, contudo não ser superior, em dose semelhante, aos glicocorticóides.

Aliás, quer o ACTH, quer o tetracosactido (derivado sintético contendo os primeiros 24 aminoácidos), apresentam algumas desvantagens.

- necessidade de terapêutica injectável (menos cómoda, e não permite uma regulação correcta da dose).
- depende do funcionamento da suprarenal.
- expõe a reacções de hipersensibilidade: desde febre, até choque anafilático e morte (menos com o tetracosatido).

Expõe os tecidos a uma mistura de glucocorticóides mineralocorticóides e sexocorticóides (com conseqüente menor retenção de sódio e alcalose hipocalémica e acne mais frequente).

As vantagens seriam: menor risco e atraso do crescimento, em crianças; não ocasionar atrofia da pele; menor frequência de complicações digestivas e miopáticas, menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

5. IMUNOMODULADORES

O reconhecimento de que as afecções inflamatórias do tecido conjuntivo se acompanham, constantemente, de anomalias imunitárias, tem suscitado diversas abordagens terapêuticas, visando modular essas respostas alteradas.

Tais abordagens são múltiplas, de eficácia variável, potencialmente perigosas, e a sua utilização assenta, ainda, em muitos casos, no empirismo da prática corrente. Certamente que, no futuro, outras opções aparecerão, a par do desenvolvimento e uso racional das já existentes, umas com larga utilização, desde há algumas décadas, outras mais recentes e de ponta.

Nesta revisão, abordam-se as complicações mais frequentemente surgidas com as terapêuticas mais empregues na actualidade, fazendo-se referência, no final, a drogas ou meios físicos, de utilidade comprovada ou provável, mas que no momento, ou não constituem prática corrente, no nosso país, ou carecem de mais estudo e avaliação, por quanto, o seu uso, ainda se considerará em fase de investigação promissora é certa, mas apenas pontualmente transportada para a prática clínica.

Consideram-se inicialmente as drogas imunossupressoras, depois as drogas classicamente usadas como terapêutica de fundo (sais de ouro, antipalúdicos de síntese, D-penicilamina) e ainda a salazopirina, e finalmente far-se-á referência a outras abordagens terapêuticas.

IMUNOSSUPRESSORES

Dentro desta categoria de fármacos, os mais usados, em Reumatologia são a Azatioprina (análogo da purina que impede a interconversão de bases purínicas, suprimindo a primeira etapa de biossíntese, de novo, da guanina e adenina), a ciclofosfamida e o clorambucil (agentes alquilantes), e Metotrexato (que inibindo a dihidrofolato redutase, inibe a síntese de dois precursores essenciais à formação de ADN-ácidos timidílico e inosínico).

Os efeitos maiores, são exercidos através da sua capacidade de interferirem em muitas reacções biológicas, de síntese (ainda que por mecanismos de acção diferentes), necessárias ao crescimento e replicação celular.

Os tecidos mais susceptíveis são aqueles que têm maior «turn-over» celular.

Da sua acção resulta inibição de divisão celular, e senescência, e eventual morte de outras células.

Analisando a toxicidade dos citotóxicos referidos, podem-se considerar dois tipos de efeitos adversos: os que são comuns a todos eles, e os que são características particulares de uns, ou outros.

Quadro IX. *Frequência dos Efeitos Tóxicos das Drogas Citotóxicas (nas doses usuais em reumatologia)*

Adaptado de Clements e col. (Semin. Arthritis Rheum. 15 (4); 231-234; 1986)

Toxicidade	Azatioprina	Ciclofosfamida	Clorambucil	Metotrexato
A) Comum				
Supressão medular dose dependente				
leucopenia	++	++/+++	++/+++	+ /+++
trombocitopenia	+ /+++	+	++	+ /+++
Susceptibilidade a infecção	+	+	++	++ /+++
Intolerância gastro-intestinal	++	++	+	++
Rash	+	++	+	++
B) Não Partilhada por todas:				
Lesão hepática	+	0	0	+ /+++ (M)
Úlceras orais	0	0	0	++
Perda de cabelo	0	+++	+ /+++	+ /+++
Azoospermia	0	+++	++	incerto
Anovulação	0	+++	++	incerto
Cistite (hemorrágica, fibrótica)	0	++ (M)	0	0
Teratogénese	0	+	+ (M)	+++ (M)
Neoplasia	incerto	prov. (M)	Prov. (M)	0
Pneumonite/fibrose pulmonar	±	±	±	±

Legenda: 0 — considera-se que não ocorre; ± raro; + ocorre em 5% dos doentes ++ ocorre 5%; +++ muito frequente 30-40%; M — reacção adversa de importância maior

TOXICIDADE

COMUM

Os efeitos tóxicos são predominantes dose-dependentes.

Sendo usados em Reumatologia, em doses pequenas, muito inferiores às utilizadas no tratamento de neoplasias, verifica-se uma menor toxicidade.

— Hematológicos

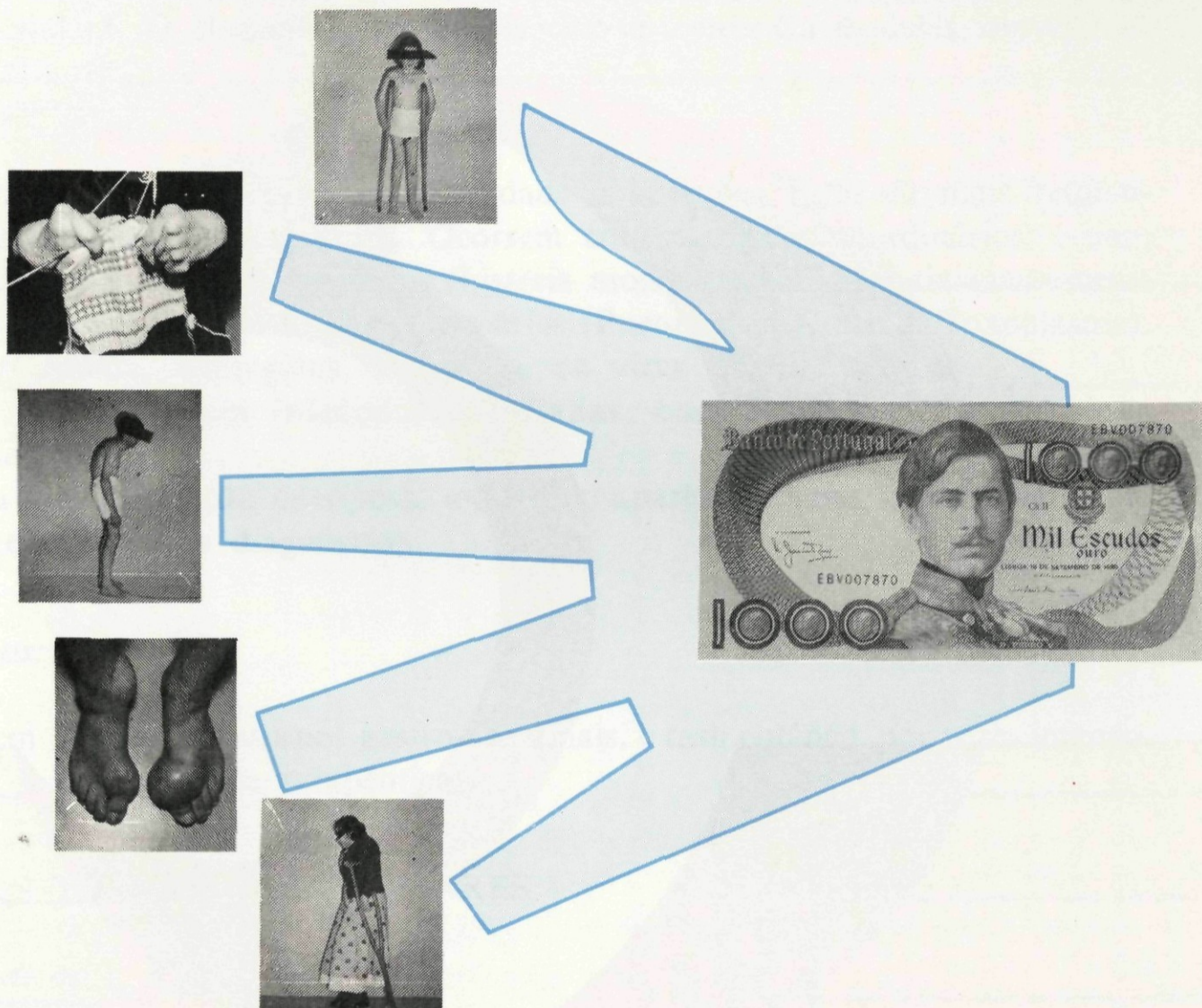
O efeito mais comum é a supressão medular dose-dependente.

A leucopenia é o sinal mais frequente dessa supressão. O clorambucil suprime predominantemente os linfócitos, enquanto os restantes, afectam, sobretudo, os granulócitos. No entanto, com todos eles, é a granulocitopenia, o factor mais importante, a avaliar.

A trombocitopenia ocorre usualmente, em conjunto com pancitopenia, mas pode ocorrer isoladamente, como sinal precoce de toxicidade pelo clorambucil.

A anemia quando aparece, acompanha-se, em regra, de trombocitopenia ou leucopenia. Se isolada, sugere a existência de outra causa.

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



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

LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO

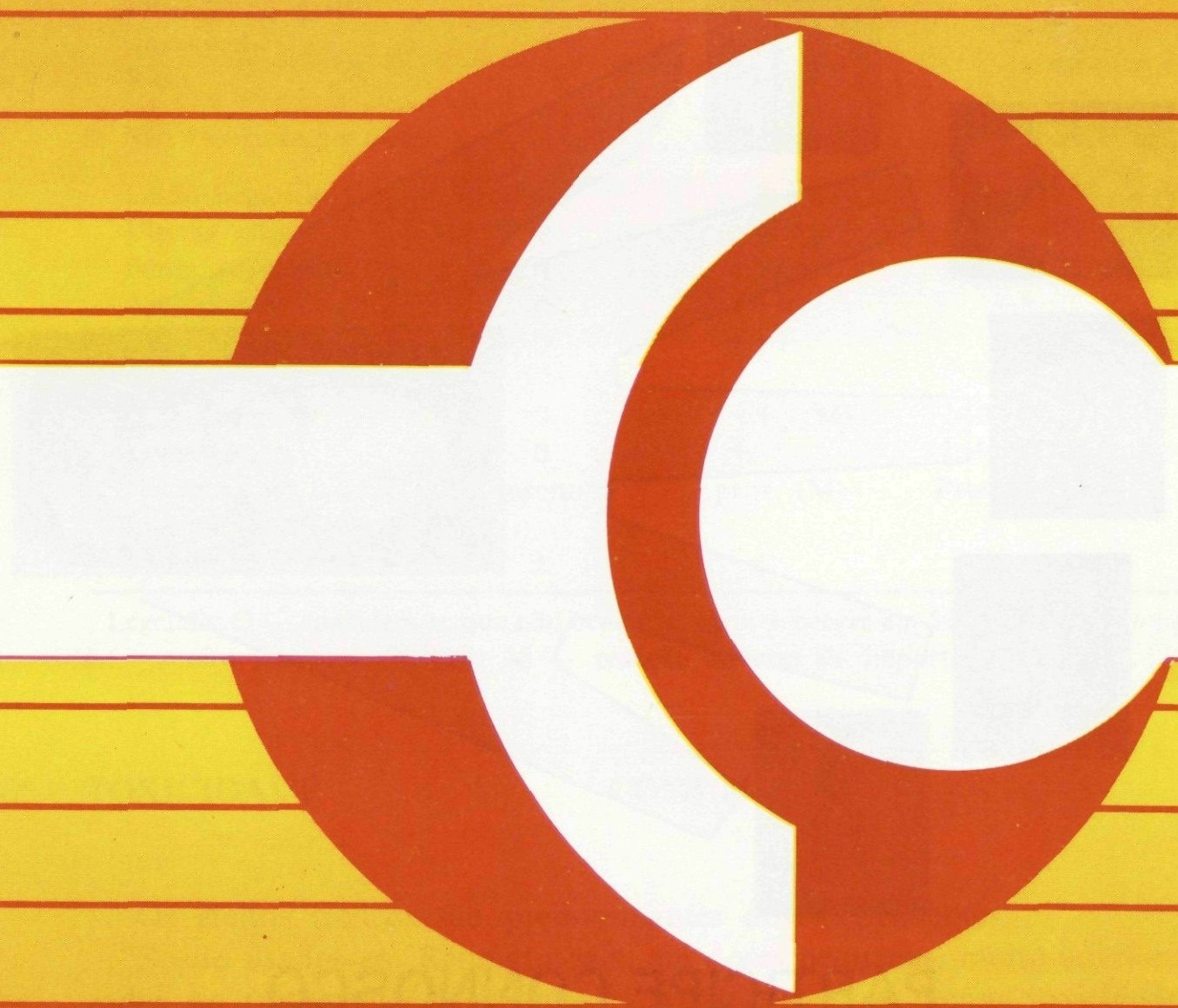
Rua D. Estefânia, 187-189 — 1000 LISBOA

Telefs. 57 23 26 - 4 07 64

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

TAUREDON[®]

A crisoterapia nas suas mãos



Apresentação e Preços:

Caixa com 1 ampola a 10 mg: P.V.P. 435\$00

Caixa com 1 ampola a 20 mg: P.V.P. 549\$00

Caixa com 1 ampola a 50 mg: P.V.P. 882\$00

Comparticipação: 80% S.N.S.



**Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz**

Em regra, há normalização, com a supressão dos citostáticos, sendo pouco frequentes os casos fatais.

Com todos eles se verifica um desfazamento temporal, no reconhecimento manifesto, dos efeitos dum dada dose, sobre a função medular.

O aparecimento da leucopenia e o tempo de recuperação completa, após uma dose única, difere ligeiramente entre as 4 drogas, com valores médios de 7 a 14 dias, para o aparecimento e 21 a 25 dias para o tempo de recuperação.

Em relação à azatioprina e metotrexato, não há grande evidência de toxicidade cumulativa, ou redução da função medular, se o intervalo entre as doses for suficiente para permitir a recuperação completa da leucopenia e função medular. A ciclofosfamida e o clorambucil podem apresentar efeitos tóxicos cumulativos, a nível medular*. O clorambucil pode associar-se a falência medular irreversível.

— Infecção

Condicionam uma maior susceptibilidade às infecções. Estas são mais frequentes e habitualmente mais graves. Ocorrem com patogénicos ordinários, e com outros não usuais, sejam bactérias (*Listeria monocytogenes*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium tuberculosis*), protozoários (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma*), fungos (*Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*), ou vírus (*Herpes*, *CMV*).

Não raro, surgem infecções associadas, com 2 ou mais patogénicos incriminados.

Toda a manifestação infecciosa, mesmo de aparência banal, implica vigilância estreita e rapidez no diagnóstico.

— Outros:

Podem ocorrer transtornos gastro-intestinais, e rash cutâneo, por vezes intenso, levando à suspensão da terapêutica.

EFEITOS TÓXICOS PARTICULARES

— Hepáticos

A azatioprina pode ocasionar hepatite por hipersensibilidade com colestase e icterícia, em regra, no início da terapêutica, havendo regressão ao normal, geralmente, se esta for interrompida. Há casos de insuficiência hepática irreversível, em doentes, que continuaram a tomá-la, apesar da função hepática estar alterada. Doentes com insuficiência hepática, que tomem azatioprina, podem precipitar coma.

Com o metotrexato pode verificar-se elevação das transaminases, cujo grau e frequência, aumenta com a dose e a frequência de administração. No entanto não há correlação entre as alterações enzimáticas e o desenvolvimento posterior de lesão hepática. Inversamente, em alguns doentes com cirrose, não existiram alterações enzimáticas prévias. Significa isto que, não há índices clínicos nem laborato-

* Uma dose bem tolerada inicialmente, pode determinar neutropenia significativa em administração posteriores

riais de função hepática, excepto a biópsia, que possam traduzir, com fidelidade, o grau de lesão hepática induzida pelo metotrexato.

Como factores predisponentes à lesão hepática pelo MTX, apontam-se: ingestão alcoólica (60 ml etanol/dia), diabetes, obesidade marcada, idade avançada, administração frequente, duração da terapêutica, e dose total.

— *Gastrointestinal*

Úlceras orais e intestinais (podendo originar diarreias, hemorragias) ocorrem com o metotrexato, quase que exclusivamente.

Respondem, em geral, à redução ou retirada deste fármaco.

— *Cabelos*

A ciclofosfamida pode dar queda completa do cabelo (que crescerá, novamente, se o medicamento for suspenso).

Metotrexato, clorambucil, e a ciclofosfamida promovem a diminuição da espessura do cabelo.

— *Reprodutivos*

A azatioprina não apresenta efeitos óbvios, sobre a fertilidade.

Com o metotrexato ocorrem alterações temporárias e reversíveis da espermatogénese; desconhece-se se as alterações induzidas no esperma, podem resultar em anomalias fetais.

Com a ciclofosfamida e clorambucil, verificam-se, nos doentes do sexo masculino, pós-adolescência, uma inibição relativa da espermatogénese, com pouco ou nenhum efeito, na produção de testosterona; — nas mulheres pós-adolescência, há indução de menopausa; — em ambos os sexos, na fase pré-pubertária, se forem descontinuados, antes da adolescência, os tecidos poderão funcionar normalmente.

— *Teratogenicidade*

O potencial teratogénico do MTX, é muito importante, sobretudo se administrado no primeiro trimestre da gravidez, caso em que ocorrem malformações em 30%, e há alta taxa de abortos.

A azatioprina parece não ter potencial teratogénico. Em relação às restantes drogas desconhece-se (há casos de nascimentos normais e anormais).

— *Genito-urinário*

A ciclofosfamida causa em 20 a 30% dos casos, cistite hemorrágica (provavelmente devida à excreção urinária de metabolitos activos). Verifica-se, também, um aumento da frequência de fibrose da bexiga e carcinoma (não relacionado com a presença de cistite hemorrágica).

— *Pulmonar*

Têm sido descritos, em geral após tratamento prolongado, com qualquer destes fármacos, alterações intersticiais crónicas e síndromas restritivos.

A doença pulmonar tem início, em regra insidioso, curso sub-agudo ou crónico, e pode melhorar com a interrupção do fármaco.

O uso concomitante, ou sequencial de mais do que uma droga citotóxica, ou irradiação, aumenta o risco de fibrose intersticial.

O metotrexato pode causar toxicidade pulmonar aguda, não relacionada com a dose, e susceptível de ocorrer em qualquer altura. Surge um quadro de tosse, febre, dispneia, eosinofilia, hipoxémia, alterações radiográficas intersticiais ou alveolares, e síndrome ventilatórios e/ou restritivo, com mortalidade até 10%.

Importa excluir infecção ou exacerbação da doença de base, dada a não especificidade do quadro.

— *Neoplasia*

Com clorambucil e ciclofosfamida, ocorre um aumento de incidência de neoplasias, até 10% calcula-se, sobretudo de origem hematopoiético ou cutânea.

O risco parece aumentar com a duração da terapêutica, a dose total, e prévia exposição a citotóxicos.

A ciclofosfamida eleva o risco de cancro da bexiga.

Em relação à azatioprina não está provado risco acrescido, e não há dados convincentes sobre o metotrexato.

— *Outros:*

Azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato (ou seus metabolitos) aparecem no leite; só a ciclofosfamida teria efeitos tóxicos sobre o lactente.

Em doses elevadas, não «reumatológicas», a ciclofosfamida pode originar cardiomiopatia e o metotrexato insuficiência renal. A ciclofosfamida pode manifestar um efeito «ADH-like».

Dada a extensão e potencial gravidade dos efeitos acessórios, o uso destas drogas deve ser vigiado, e respeitar normas, como as que se propõem:

Quadro X. *Normas para o uso de Citotóxicos*

(adaptado de Schwartz)

-
- 1) Dada a significativa morbilidade e potencial mortalidade destas drogas, a doença a tratar será ameaçadora da vida, ou gravemente incapacitante.
 - 2) As lesões devem ser, pelo menos parcialmente, reversíveis.
 - 3) O doente não deve ter respondido, ou é intolerante, a terapêutica mais convencional.
 - 4) Ao iniciar a terapêutica, não deve haver infecção**.
 - 5) A resposta à terapêutica deve ser avaliada periodicamente, e objectivamente, suspendendo-se se não houver resposta, num prazo julgado razoável.
 - 6) O doente deve ser informado das razões, e eventuais complicações da terapêuticas.
 - 7) É mandatória uma meticulosa observação dos sinais de toxicidade aguda ou crónica, e de infecção.
-

Notas: Muitos reumatologistas usam, actualmente, citotóxicos, nomeadamente MTX, como droga imunoduladora de 1.ª linha. ** há excepções, ex: sinusite bacteriana sobreposta em granulomatose de Wegener; sobreinfecção de úlcera, por vasculite.

A integridade da medula óssea deve ser monitorizada com hemogramas e contagem de plaquetas, dependendo a frequência do controlo, do agente utilizado.

A terapêutica deve ser descontinuada, se leucócitos < 3500 ; granulócitos < 1000 ; plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Em regra, ocorre normalização em 2-3 semanas (excepto com clorambucil, cujo prazo pode ser mais dilatado), após o que, se poderá recomeçar com 50-75% da dose, reajustando posteriormente.

Se surgir infecção, verificar se há leucopenia, ou não. Se houver, ter-se-á que parar a droga, e avaliar rápida e exaustivamente a fonte de infecção. Se não houver leucopenia, haveria que avaliar os riscos de infecção, versus agravamento da doença de base motivada por interrupção terapêutica.

No caso de Herpes Zooster, haverá que parar a terapêutica, temporariamente, recomeçando-se se o herpes estiver localizado ou começar a formação de crostas, no caso do citotóxico ser essencial à terapêutica.

Devem ser realizadas radiografias periódicas (eventual tuberculose).

O uso de vacinas vivas ou atenuadas está contraindicada. As vacinas «mortas», podem ser usadas, e a resposta anamnésica, é obtida. Se a vacinação, for realizada pela 1.^a vez, a imunização pode não ser efectiva.

O metotrexato não deve ser dado a doentes com hepatopatias, e deve ser descontinuado ao mínimo sinal de cirrose (desconhece-se se há progressão). A avaliação da função hepática, podendo não ajudar na avaliação de toxicidade a esse nível, tem o mérito de sugerir a necessidade de biópsia, que deve ser feita antes e durante o tratamento.

Com a ciclofosfamida, haverá que tomar medidas visando reduzir a possibilidade de cistite (O fármaco deverá ser tomado de manhã, fazer reforço ingestão hídrica, e micções frequentes). Na presença de sintomas, há que excluir outras causas, nomeadamente infecciosas, eventualmente cistoscopia, sobretudo se houver hematúria macroscópica.

As doentes tratadas com citotóxicos, com a possível excepção de azatioprina, devem evitar engravidar, e não devem amamentar. Se ocorrer gravidez, sob terapêutica com metotrexato, o aborto terapêutico, deverá ser equacionado, seriamente, com a/as pessoas, infelizmente, envolvidas, em situação tão dramática.

PULSOS DE CORTICOSTERÓIDES

A administração de corticoesteróides, em doses maciças, por via i.v., rápida (pulsos), vem sendo usada em Reumatologia, com resultados interessantes em algumas formas severas de PAN, polimiosite, espondilite anquilosante, artrite crónica juvenil, artrite reumatóide e lupus eritematoso sistémico.

Nestas doses, os corticosteróides, (metilprednisolona, hidrocortisona) têm um efeito imunodepressor.

Se bem que a maioria dos autores refira a boa tolerância dos pulsos, há na literatura, referência a variados acidentes e incidentes, deles resultantes, o que sugere a necessidade em conhecer os riscos a que se expõe o doente, que se submete a esta terapêutica.

Podem considerar-se riscos menores, riscos infecciosos e incidentes transitórios, e risco de morte súbita.

a) *Incidentes Menores:*

Incluem cefaleias, náuseas, perturbações visuais, gosto metálico.

Podem surgir episódios de artralguas, ou de artrite, mais nas grandes articulações, por vezes nos dedos, de duração breve, não seguidos de osteonecrose asséptica, e provavelmente serão dependentes de variações rápidas das taxas séricas de metilprednisolona.

b) *Riscos Infecciosos e Incidentes Transitórios*

A avaliação do risco infeccioso, determinada pelos pulsos, é difícil, já que é, também, influenciada, pelos riscos inerentes à doença de base, e ao uso de fármacos associados. Admite-se porém, que o risco seja menor, que o determinado pela corticoterapia prolongada. No entanto, foram descritas infecções severas, relacionadas, pelo menos cronologicamente, aos pulsos: pneumonias (bacterianas, pneumocistys, criptococo), abscessos, extensão de infecções locais.

Acidentes transitórios incluem: hiperglicémia, retenção hidrossódica e edemas, hipotensão ou hipertensão arterial, hipo ou hipercaliémia, hemorragias digestivas. A instalação de um síndrome de Cushing, diabetes, HTA, cataratas, seriam menos frequentes do que na corticoterapia prolongada.

c) *Morte Súbita*

Sobrevindo nas horas seguintes ao pulso, não tendo sido possível identificar a causa de morte, em nenhum dos casos descritos.

A partir de dados experimentais, pensa-se que seriam movimentos bruscos do potássio, de ambos os lados da membrana celular, determinando alterações do ritmo cardíaco, os responsáveis pelo desenlace fatal.

SAIS DE OURO

Forestier, em 1929, introduziu os sais de ouro, na terapêutica reumatológica, para tratamento da AR, que acreditava ter uma etiologia (infecciosa) comum, com a Tuberculose.

Desde então, vêm sendo usados, com efeitos terapêuticos mais evidentes, se usados precocemente na evolução da doença, o que pode determinar uma remissão mais precoce e, uma vez obtida esta, uma diminuição de frequência de administrações (parentéricas).

Os sais de ouro não estão indicados para a AR avançada, sem sinais de sinovite activa, nem nas artrites mono ou pauciarticulares.

A maior parte das complicações descritas, respeitam a crisoterapia parentérica (aurotiomalato; aurotioglucose), havendo a sugestão de que o uso da forma oral (auronofina) se acompanha de menor frequência de alguns dos efeitos secundários comuns, às formas injectáveis (dermatite, estomatite, proteinúria), se bem que originasse mais fenómenos diarreicos.

Quadro XI. *Reacções Adversas aos Sais de Ouro (parentéricos)*

Adaptado de Gotthieb in Kelley et al. «Textbook of Rheumatology» 2.ª ed, 1985

1) Dermatológicas	
dermatite	c
estomatite	c
prurido	c
alopécia	r
crisiase	r
fotosensibilização	r
2) Renal	
proteínúria	c
hematúria	r
s. nefrótico	r
insuficiência renal	r
3) Hematológicas	
eosinofilia	c
trombocitopenia	r
granulocitopenia	r
anemia aplástica	r
4) Oftalmológicos	
crisiase da córnea	c
conjuntivite, irite, úlcera da córnea	r
5) Cardiopulmonar	
reações vasomotoras	c
anafilaxia	r
sincope	r
infiltrados pulmonares difusos	r
6) Músculo-esqueléticos	
mialgias	c
dores articulares, rigidez, tumefacção	c
7) Gastrointestinais	
enterocolite	r
icterícia colestática	r
8) Outros	
gosto metálico	c
nevrite periférica	r
cefaleias	r
reação local	r

c — comum

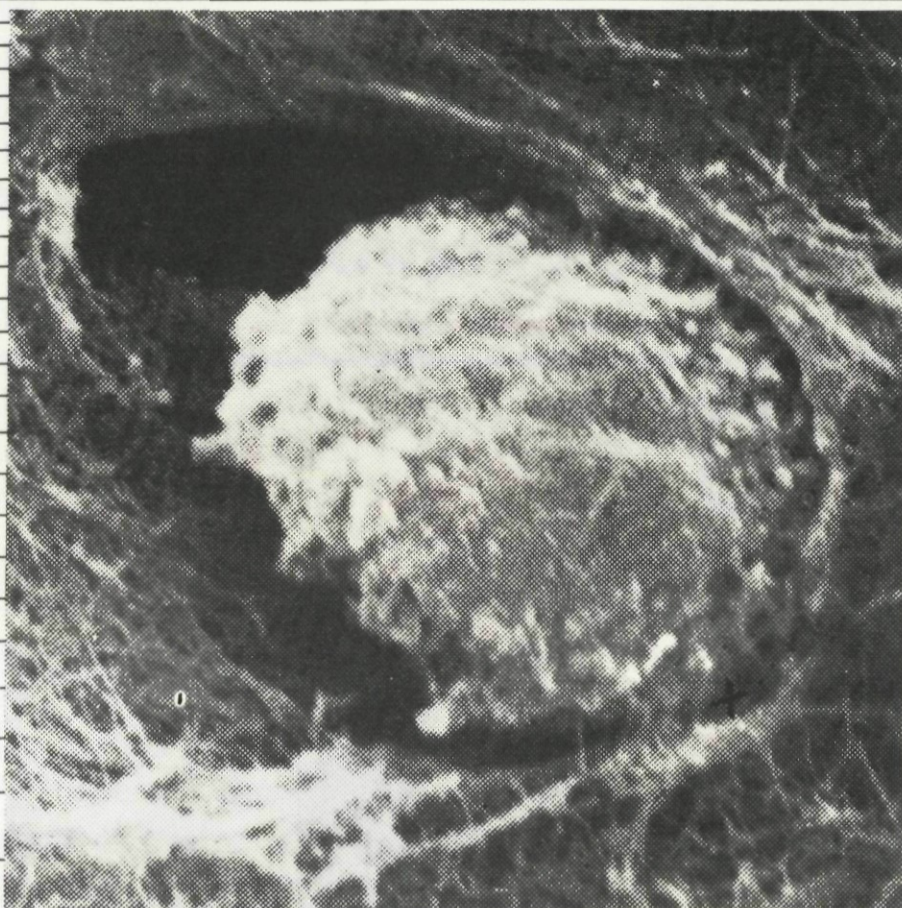
r — raro

Complicações da Crisoterapia

A frequência global dos efeitos indesejáveis é de 30-35% conduzindo à paragem do tratamento em cerca de 25% dos casos. Estes efeitos ocorrem, geralmente, nos primeiros 6 meses.

Se a maioria das complicações são inconsequentes, consistindo primariamente, em dermite localizada, estomatite, proteinúria (ligeira e transitória), outras muito

Quando começa a falhar aqui...



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

ARTROSE

RUMALON®

Composição

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

Indicações

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

Apresentação:

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



Posologia

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

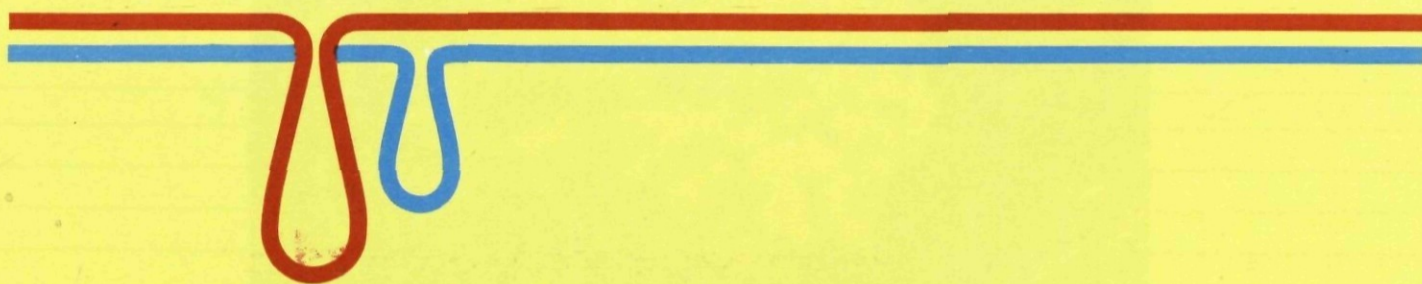
ROBAPHARM S.A.
Basileia

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

Gastrozepina[®]

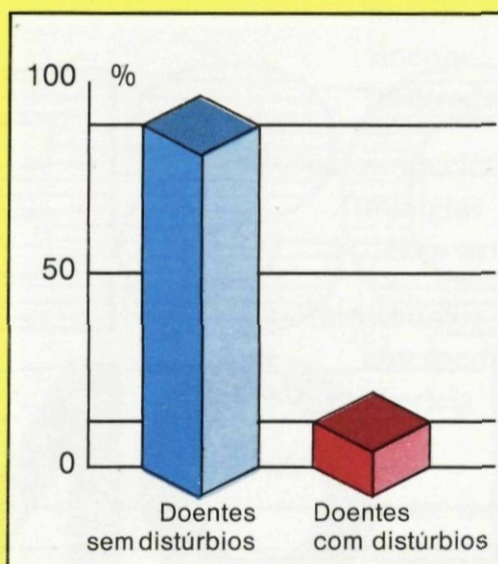
Pirenzepina

acção citoprotectora

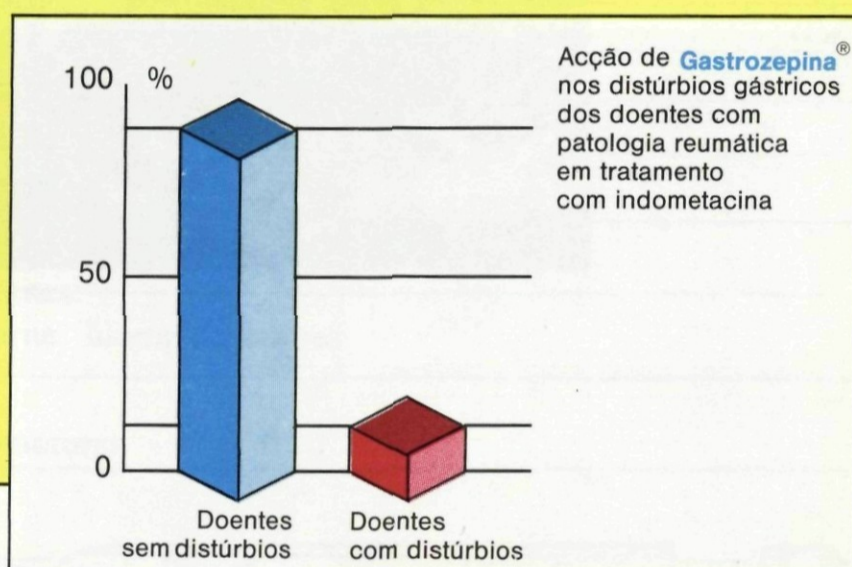


Gastrozepina[®]

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



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



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

Gastrozepina[®]

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

BIBLIOGRAFIA:

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

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

Comparticipação - 80 %

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

Preparado por Unifarma
sob licença de

**Boehringer
Ingelheim**



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

graves, podem ocorrer a nível do sistema hematopoiético, rim, fígado e outros órgãos vitais.

Complicações Dermatológicas

A dermatite e estomatite constituem cerca de 60 a 80% das reacções adversas.

A apresentação clínica do rash, determinado pelos sais de ouro, é muito variável e pode mimetizar outras situações patológicas.

A gravidade, duração e distribuição do rash é muito variável, desde erupções discretas, evanescentes, localizadas, a erupções generalizadas, pruriginosas, dolorosas e persistentes. A maioria, porém, dura 1-2 meses, é discreta e confinada às extremidades, por vezes ao tronco.

O prurido está presente em cerca de 85% dos casos. Perante a ocorrência do rash, haverá que interromper a terapêutica até à cura completa das lesões, podendo ser reintroduzido, em posologias menores, após período de observação. Raramente a reintrodução resulta em dermite exfoliativa ou rash generalizado.

A Crisodermia, descoloração acinzentada azulada da pele, assintomática, ocorre em doentes que receberam quantidades grandes de sais de ouro.

Raramente, outros quadros podem ocorrer, por vezes de gravidade extrema: eritrodermia, epidermólise tóxica, erupções bolhosas etc.

Complicações Nefrológicas:

Pode verificar-se proteinúria, isolada, cuja frequência aumenta com doses maiores, e que é, em geral, transitória e reversível com a paragem do tratamento.

Pode desenvolver-se um síndrome nefrótico, 0,2-2,6% dos doentes, geralmente associado a uma glomerulonefrite membranosa, de prognóstico geralmente favorável, recuperando cerca de 70% dos doentes, dentro de meses-anos. É possível, no entanto, a persistência de proteinúria, e mais raramente, o desenvolvimento de insuficiência renal.

Complicações Hematológicas:

A eosinofilia é o sinal mais frequente, geralmente transitório e sem significado. Pode, no entanto, ser um sinal de aviso, em relação com outras complicações mais graves.

A trombocitopenia, é rara, (1-3%), mas potencialmente fatal, podendo desenvolver-se precoce ou tardiamente. O tratamento deve ser interrompido se a contagem de plaquetas for $< 100\,000$. Menos frequentes são a leucopenia, agranulocitose, neutropenia, pancitopenia.

Complicações Oftalmológicas

A crisiase da córnea, é frequente, e está relacionada com a quantidade, com a dose total injectada, e não tem tradução clínica.

As queratites e queratoconjuntivites são excepcionais, e geralmente, associam-se a lesões cutâneas.

Complicações Cardiopulmonares:

Reacções vasomotoras, com rubor, sudação, vertigens, náuseas, e vômitos, podem ocorrer, sobretudo nas fases iniciais do tratamento, raramente sobrevivendo complicações graves, como enfarte do miocárdio, ou lesão do SNC, que se verificaram, sobretudo, em idosos com doença cardiovascular subjacente.

Estão descritos cerca de 40 casos de pneumopatia pelos sais de ouro, que responderam à corticoterapia.

Complicações Gastro-Intestinais

A enterocolite é uma complicação rara, verificada, sobretudo em doentes do sexo masculino na idade média da vida, que receberam doses totais, pouco elevadas. Traduz-se por sintomas: náuseas, vômitos, diarreias, hemorragias, febre. A mortalidade é de cerca de 50%.

Complicações Hepáticas

Para além das alterações das transaminases, (TGO), fosfatase alcalina, LDH, que ocorrem com frequência, verificam-se por vezes, quadros de hepatite medicamentosa, com colestase intra-hepática.

Outras Complicações

Estão descritos casos de síndrome de Guillain-Barré, encefalites, excepcionais.

Parece haver relação entre alguns efeitos secundários, determinados pelo uso dos sais de ouro e os antigénios de histocompatibilidade. Assim, a proteinúria e a trombocitopenia, ocorrem mais frequentemente em doentes com os antigénios HLA DR 3 e DRW 3.

A forma oral, de administração, determina uma maior frequência de perturbações digestivas, sobretudo diarreia, que aparece, sobretudo, nos primeiros meses de tratamento, e responde à redução da dose.

Os efeitos hematológicos, cutâneos e nefrológicos são menos comuns como se referiu.

Globalmente, o aparecimento de efeitos secundários determina o abandono da terapêutica, em 10% dos doentes.

De grande importância, é a aderência do doente, à terapêutica, já que sendo necessária uma ingestão diária, por vezes indefinidamente, a colaboração pode não ser a melhor, sobretudo aquando da remissão induzida.

Dada a frequência e potencial gravidade das complicações descritas, devem ser respeitadas as contra-indicações para o emprego dos sais de ouro.

Quadro XII. *Contra-Indicações*

Absolutas	Relativas
— eczema, dermatoses evolutivas	— insuficiência renal
— afecções hepáticas e renais graves	— afecções hepáticas
— insuficiência cardíaca	— fundo atópico
— hemopatia ou antecedentes de acidentes hematológicos (ex: aplasia)	— asma brônquica
— acidente grave em crisoterapia anterior	— gravidez
— títulos de ANA ou anti-DNA, elevados (pesquisar Lupus)	

Durante o tratamento, um controlo clínico, incluindo exame objectivo metódico e sistemático, e laboratorial, deve ser realizado regularmente, a fim de permitir reconhecer, precocemente, qualquer manifestação indesejável, e tomar as decisões terapêuticas apropriadas.

D-Penicilamina

Inicialmente usada como quelante do cobre na doença de Wilson, veio a ser introduzida na terapêutica de afecções reumatismais, na sequência dos trabalhos de Joffe (1962).

Desde então, têm-se acumulado evidências demonstrativas da acção imunomoduladora, e indutora de remissão, desta droga.

Tem sido empregue, sobretudo, na terapêutica da Artrite Reumatóide, onde é eficaz em 60-70% dos casos.

O seu emprego não é, porém, isento de riscos, antes pelo contrário; 30 a 40% dos doentes manifestam efeitos adversos, os quais motivaram o abandono da terapêutica, num número elevado de casos (20% nos primeiros 6 meses, cerca de 50% ao fim de ano e meio).

Complicações da Terapêutica com D-Penicilamina

As complicações são diversas, em regra, dose-dependentes, excepto as relativas a hipersensibilidade e doenças auto-ímmunes, e ocorrem, na sua maioria, nos primeiros 18 meses de terapêutica. Os efeitos adversos, descritos, compreendem:

— Cutâneos

Classicamente descreve-se o aparecimento precoce de rash cutâneo, que pode regredir, mesmo sem interrupção da terapêutica. A reintrodução não determina, necessariamente, o reaparecimento do rash.

De aparecimento mais tardio, pênfigo e rash «penfigoide» são bem mais preocupantes, necessitando de corticoterapia.

Outros efeitos indesejados incluem: púrpura, lesões papulo-hemorrágicas, hemorrágicas, alopecia, prurido sine matéria.

— *Digestivos*

Perda de gosto, precoce, ocorre em pelo menos 10% dos casos.

Sobretudo no primeiro ano de terapêutica podem ocorrer náuseas, vômitos, alterações do trânsito, erosões bucais, estomatite aftosa.

— *Renais*

Proteinúria precoce (frequentemente transitória), ou tardia, secundária a uma glomerulopatia membranosa por imuno-complexos podendo levar ao síndrome nefrótico, ocorre em $\pm 10\%$ dos doentes.

Os acidentes renais seriam favorecidos, se, em prévio tratamento com sais de ouro, tivesse ocorrido proteinúria. Os antígenos HLADR₃ e B₈, seriam marcadores genéticos desta sensibilidade particular.

— *Hematológicos*

Sendo raros, constituem o risco major. Os doentes idosos, com mais de 60 anos, seriam mais susceptíveis. Podem observar-se leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica. A trombocitopenia pode ocorrer isolada, ou ser prenúncio do desenvolvimento dum quadro, mais generalizado, de depressão medular. Contagens de leucócitos e plaquetas inferiores, respectivamente a 3 000 e 100 000/mm³, impõem a interrupção da terapêutica e a avaliação rápida e precisa da gravidade da situação. A recuperação medular pode demorar algumas semanas, mesmo meses.

A retoma da droga está contra-indicada nos doentes que tiverem acidentes hematológicos major.

— *Pulmonares*

Foram descritos casos de fibrose pulmonar e bronquiolite obliterante.

— *Doenças Auto-ímmunes*

A D-penicilamina é responsabilizada pelo desenvolvimento de diversas doenças por auto-ímmunidade: Síndrome de Goodpasture, miastenia gravis, polimiosite, síndrome de Sjogren, LES.

O mecanismo fisiopatológico é desconhecido. A droga deve ser, então definitivamente abandonada.

— *Outros Efeitos:*

Febre, ginecomastia, neuropatia, hepatotoxicidade.

Tal como a terapêutica com sais de ouro, os doentes devem ser submetidos a controlo clínico e laboratorial, periódico, e informados da possibilidade e características dos eventuais efeitos adversos, a fim de que, em tempo útil, se possam despistar, e controlar complicações de potencial gravidade.

Durante os períodos, em que se incrementa a dose, a vigilância deve ser mais apertada, por maior risco de toxicidade medular.

São indicações para a suspensão da terapêutica: hemoglobina inferior a 8,5 g, plaquetas inferiores a 100 000/mm³, leucócitos < 3000 por mm³, proteinúria \geq 500 mg nas 24 h, e ainda síndrome nefrótico, anemia aplástica, hematúria persistente, e doenças auto-imunes.

São contra-indicações para a terapêutica com D-penicilamina: nefropatias e insuficiência renal, leucopenia, alergia à penicilamina, hemopatias, dermatoses severas, doenças auto-imunes. Durante a gravidez não é aconselhada.

ANTI-PALÚDICOS DE SÍNTESE

Para além das suas propriedades antiparasitárias, têm uma acção benéfica sobre a evolução de algumas doenças sistémicas (LES, AR).

No tratamento da AR são eficazes em cerca de 50% dos casos. São considerados, em geral, como menos tóxicos que os sais de ouro, penicilamina, levamisol.

Apesar de sua menor toxicidade, os efeitos secundários são, todavia, frequentes, e há correlação entre a frequência desses acidentes e as concentrações plasmáticas. Por outro lado, o uso de dosagens menores, acompanha-se duma menor frequência de efeitos adversos.

Complicações da terapêutica com antipalúdico de síntese (nas doses usuais em Reumatologia)

Oculares:

Podem surgir depósitos, na córnea, não necessitando da paragem da terapêutica. São reversíveis.

A retinopatia é o efeito adverso mais preocupante. Correlaciona-se, principalmente, com a dose diária. Não ultrapassar a dose de 3,5 a 4 mg cloroquina/Kg/dia. Manifesta-se por degenerescência pigmentar da retina, perda da visão central e da visão das cores, uma pigmentação granular da mácula, uma constricção da artéria retiniana, fotofobia, etc.

Impõe exames oftalmológicos regulares, a intervalos de 6 meses, incluindo avaliação da acuidade visual, campimetria, exame com lâmpada de fenda e fundoscopia, pelo menos. O doente poderá auto-examinar-se, semanalmente, com a grelha de Angler. Pode ocorrer cicloplegia parcial, por acção sobre o músculo liso da íris.

Seriam factores de risco, para a retinopatia, a idade (maior susceptibilidade dos mais idosos), a dose diária, a duração do tratamento e a exposição à luz violenta.

Outros Efeitos:

- Alérgicos: erupção máculo-papular, de aparecimento precoce.
- Digestivos: náuseas, diarreias, sintomatologia de colopatía funcional. Geralmente benignos, só raramente impõem a suspensão terapêutica. Haverá que tranquilizar o paciente e, eventualmente dar o fármaco, à noite, ou dar em dose dividida

- fotossensibilização
- modificações pigmentares dos cabelos e das partes expostas
- excepcionalmente podem ocorrer vertigens, ototoxicidade, modificações electrocardiográficas, miopatia, anemia hemolítica (sobretudo em doentes com deficit de glicose 6-fosfato-desidrogenase), leucopenia, agranulocitose.

São contra-indicações, para a utilização dos anti-palúdicos de síntese:

- doenças hepáticas graves
- perturbações digestivas, neurológicas, hematológicas, graves
- miastenia
- alergia
- retinopatia
- psoríase
- porfíria cutânea tarda

A vigilância da terapêutica com antipalúdicos compreenderá, como se disse exame oftalmológico, no início, e depois de 6 em 6 meses, ou a prazo mais curto se o doente for idoso, ou houver factores de risco associados (ex: insuficiência renal).

SULFASALAZINA

Durante largos anos usada na terapêutica de doenças inflamatórias crónicas do intestino, foi introduzida posteriormente, na abordagem terapêutica dos doentes reumatológicos, particularmente com artrite reumatóide, onde se tem verificado ser efectiva para alguns doentes, embora o seja menos frequentemente do que os sais de ouro.

Simplesmente, como a toxicidade é muito menor, o uso da salazopirina vem sendo encarada, progressivamente, como uma opção razoável, para tratamento imunomodulador, que encontra justificação nos doentes em que se verifica ser eficaz, e que por isso, não se sujeitam aos efeitos adversos que potencialmente pelo menos, advém da terapêutica de fundo com as drogas anteriormente referidas.

Dos estudos efectuados, ressalta a constatação de que os efeitos adversos, são pouco significativos, sendo descritos mais como «aborrecidos» do que graves. A razão maior para o abandono da terapêutica, vem sendo a falta de resposta.

Os efeitos mais frequentes são: náuseas, em especial, e queixas dispépticas, rash, úlceras bucais. Foi descrito 1 caso de agranulocitose que reverteu rapidamente, após a suspensão do medicamento, em poucos dias. Foi reconhecida oligospermia, rapidamente reversível, após paragem.

Há um contraste nítido, entre as complicações do tratamento pela salazopirina, na AR, e nas doenças inflamatórias crónicas do intestino, onde são empregues doses muito maiores, e estão descritos efeitos graves — anemia, hemólise aguda, agranulocitose. Há a sugestão de que a toxicidade estará relacionada com o fenótipo de acetilador lento, e com altos níveis séricos do metabolito sulfapiridina.

Pela sua relativa segurança, a salazopirina constitui uma boa escolha para iniciar imunomodulação, apesar da sua menor eficácia.

OUTROS AGENTES IMUNOMODULADORES

Como se referiu, tem-se assistido nos últimos anos, ao desenvolvimento de numerosas opções terapêuticas, algumas ainda em fase experimental, outras fazendo recurso a fármacos, inicialmente empregues em outras patologias e presentemente usadas na terapêutica reumatológica (tal como a salazopirina, já analisada, são exemplos o levamizol e dapsona).

O levamizol, usado anteriormente como anti-helmíntico terá uma acção imuno-estimulante, o que despertou o interesse pela sua utilização, na terapêutica reumatológica (exerceria uma acção estimulante não específica das células T).

A sua utilização é, no entanto, restringida pela frequência dos seus efeitos secundários (sobretudo em doentes com HLA-B27), potencialmente graves — rash, febre, estomatite, perturbações digestivas, neurosensoriais e hematológicas, sobretudo agranulocitose.

A Dapsona, empregue na hanseníase, vê o seu uso limitado, sobretudo pela sua tendência para desencadear hemólise (mais importante nos doentes com deficit de glucose 6 fosfato desidrogenase, e naqueles que, à partida tenham taxas baixas de hemoglobina). Determina frequentemente uma palidez característica. Estão descritos raros casos de agranulocitose.

O uso de meios físicos, tem sido realizado, com a intenção de modificar a resposta imunitária, quer facilitando a eliminação de anticorpos, complexos imunes, mediadores no processo inflamatório, e outros (plasmaferese), quer modificando quantitativa ou qualitativamente os linfócitos (drenagem do canal torácico, linfaferese, irradiação corporal total).

Mais usada, entre nós, a plasmaferese terapêutica, é em geral bem tolerada, mas não isenta de riscos, havendo inclusivé referência a casos fatais. São frequentes reacções urticariformes (atribuíveis aos solutos de substituição empregues-plasma), tremor, febre, lipotímia (por reacção vagal ou deficiente balanço dos débitos de colheita/reinjecção, se usada a técnica de fluxo descontínuo) reacções de hipocalcémia (devido à injecção de citrato).

Complicações pouco frequentes são as infecciosas, embolia gasosa, hemorragia, choque anafilático.

A necessidade de hospitalização, temporária, eleva o custo da terapêutica, mas pode ser por si mesma, responsabilizada por alguma melhoria sintomática.

Ainda, que quase que experimental, citam-se outras drogas cujo futuro promissor, renova a esperança no tratamento eficaz de muitas reumapatias: Ciclosporina A, hormonomodulação (anti-estrogéneos, androgéneos), anticorpos monoclonais, imunoglobulinas G retroplacentares, anticorpos anti-idiotipos, hormonas tímicas, interleucina, etc.

6. FÁRMACOS USADOS NAS DOENÇAS ÓSSEAS METABÓLICAS

Referem-se algumas das complicações determinadas por drogas, habitualmente utilizadas no tratamento de doenças ósseas metabólicas.

A eficácia destes agentes, isolados ou em associação, é fonte de polémica, o que traduz um conhecimento incompleto destas doenças, e do modo exacto de as controlar.

*Referimos:**— Cálcio e Vitamina D*

O cálcio, dado isoladamente, poderá ter um papel na prevenção da osteoporose mas, uma vez estabelecida, é incapaz de promover um ganho da massa óssea.

Geralmente é utilizado em associação com outros agentes: vit D, flúor, calcitonina.

Quer a vitamina D, quer os seus metabólitos 25 OH D₃ e 1-25 hidroxi vitamina D, são empregues na clínica. O último leva a um risco acrescido de hipercalcémia, função da hiperabsorção intestinal de cálcio e hiperabsorção óssea. Condições do doente, por exemplo acamados, favorecem esse risco, bem como o uso associado de cálcio.

Deve prescrever-se, se for caso disso, em doses baixas, e regularmente vigiar a calcémia e calciúria. Em tratamentos prolongados, com doses superiores a 0,5 mg/dia de 1-25 hidroxi vit D, pode surgir litíase renal e insuficiência renal.

A hipercalcémia traduz-se clinicamente por fraqueza, fadiga, cefaleias, náuseas, vómitos e diarreia. Poliúria, polidipsia, nictúria, proteinúria e deficiente capacidade de concentração da urina, traduzem alteração precoce da função renal, resultando da hipercalcémia.

— Estrogénios

Actuam, provavelmente, através dum aumento de produção de calcitonina.

São conhecidas as complicações que podem determinar quando usados na anti-concepção: tromboembolismo, doença vesicular, HTA, defeito de factores de coagulação, etc, e que podem também ocorrer quando utilizados no tratamento das doenças ósseas metabólicas.

O risco principal é o do aparecimento de neoplasias do endométrio (risco acrescido de 2 a 15 vezes). A associação de um progestagénio diminui esse risco. A observação ginecológica, todos os 6 meses, é fundamental.

Aquando da paragem do tratamento, verifica-se uma perda rápida do tecido ósseo.

Anabolizantes

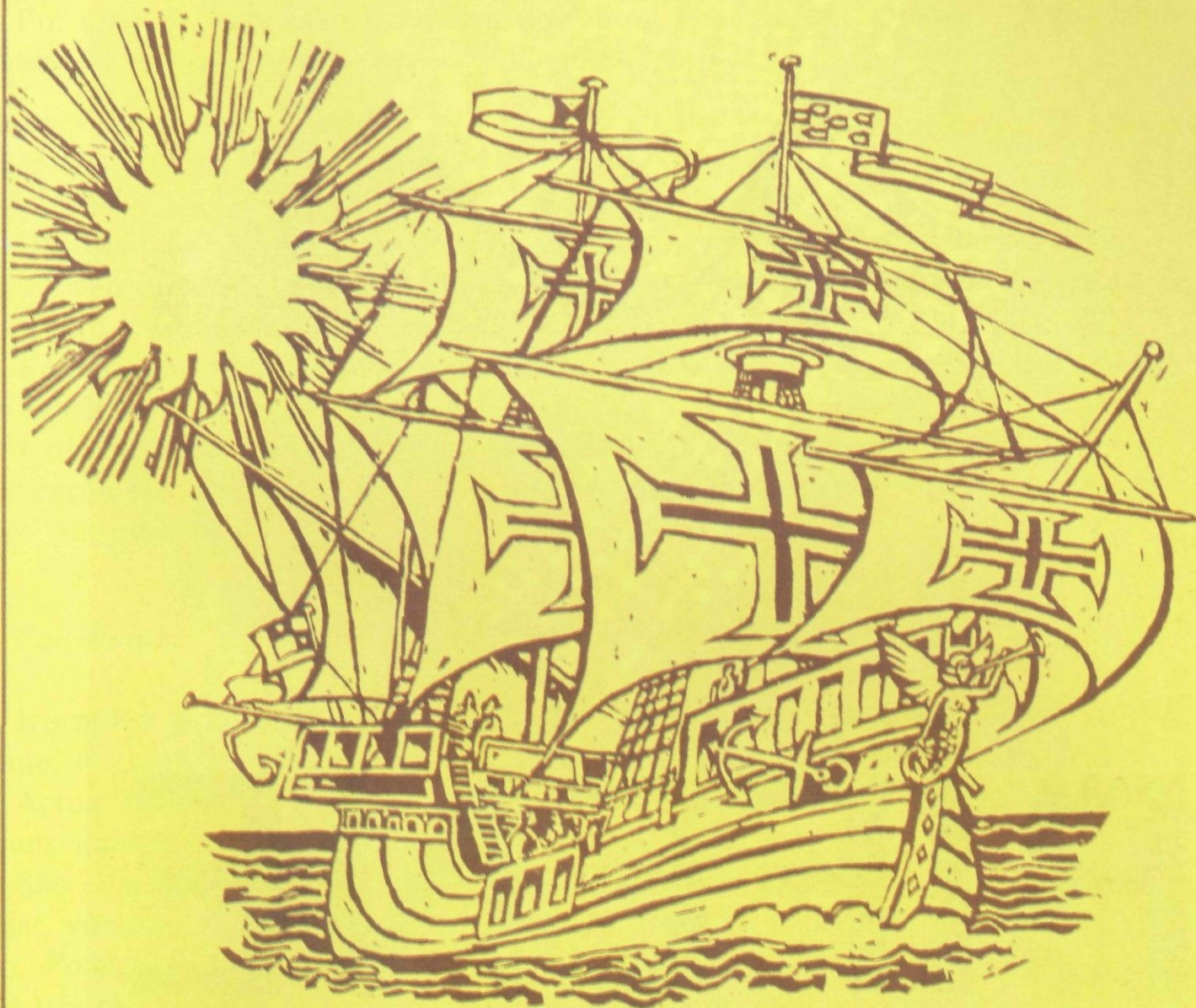
Determinam um aumento não significativo da massa óssea. Pouco usados pela eficácia duvidosa, e pelos efeitos adversos: virilizantes, hepatotoxicidade, retenção hidro-salina).

Bifosfonatos

Inibem a reabsorção óssea provocada pelos osteoclastos. O etidronato, embora o menos eficaz e com mais efeitos adversos, tem sido o mais usado, porque disponível.

Podem ocasionar alterações digestivas (náuseas, diarreias), elevação da fosfatase alcalina e, sobretudo, originar fracturas (e dores ósseas), em consequência de

OS DESCOBRIMENTOS PORTUGUESES



Um potencial a descobrir por si.


BRUFEN Ibuprofen 400




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

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

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

 The Boots Company, PLC-Nottingham-Inglaterra International Division

 PARACÉLSIA indústria farmacéutica SA Porto



BIFENE

(FENBUFENE)

ANTI-REUMÁTICO DE ACÇÃO PROLONGADA

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

APRESENTAÇÃO:

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

P.V.P.	S.M.S.
628\$00	314\$00
1 601\$00	800\$00



Departamento de Propaganda:

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

deficiente mineralização da substância osteóide, quer no osso pagético, quer no osso são. Esse défice não é sensível à vitamina D.

Os acidentes fracturários têm vindo a diminuir, em função da utilização de doses mais baixas, de ordem dos 5 mg/kg/dia de etidronato.

A absorção digestiva é muito variável de doente para doente, e deve ingerir-se fora das refeições — os alimentos, bem como antiácidos, diminuem a absorção.

Em caso de insuficiência renal a dose deve ser reduzida. Os tratamentos não devem ser superiores a 6 meses, podendo repetir-se.

Flúor

Utilizado sob a forma de fluoreto de sódio, geralmente associado ao cálcio e vit. D, necessários à mineralização do tecido osteóide. O flúor estimula a formação de tecido ósseo pelos osteoblastos.

Pode originar intolerância, úlcera péptica, artrite, fracturas (em especial a nível do calcâneo e tibia, de «stress»).

Isoladamente pode ocasionar osteomalácia. Esta doença é uma contra-indicação formal para o uso de flúor. Se existir insuficiência renal a posologia deve ser ajustada.

— *Calcitonina*

Hormona produzida pelas células «C» parafoliculares da tiróide e, provavelmente, no homem, também no timo e paratiróide. (pelo mesmo tipo de células).

Actua diminuindo a actividade dos osteoclastos, reduz o «turn over», e, para alguns autores, aumenta a actividade dos osteoblastos.

São efeitos adversos comuns, surgindo em 20-30% dos doentes: náuseas, rubor facial, vômitos, diarreia, anorexia. Por vezes reacções urticariformes, gosto metálico. Podem desenvolver-se anticorpos anticalcitonina, que lhes inibem o efeito. Das três calcitoninas disponíveis, porcina, de salmão e humana, esta não é imunogénica, sendo a de salmão a mais potente.

A adopção de esquemas intermitentes, diminui a interferência desses anticorpos.

Deve associar-se cálcio, a fim de se evitar hiperparatiroidismo secundário, induzido pela hipocalcémia, que a calcitonina provoca.

Refira-se que o uso dum anti-serotoninérgico, pode aliviar os sintomas resultantes das acções acessórias.

Por último, há que atender à comodidade: por enquanto, a calcitonina só é administrada por via parentérica, (em breve será possível por spray nasal), e é um fármaco relativamente caro.

Mitramicina

Antibiótico citotóxico, usado no tratamento da doença de Paget, apresenta efeitos adversos graves: trombocitopenia, depressão medular, toxicidade hepática e renal.

São frequentes alterações gastro-intestinais, neurológicas e cutâneas.

Pode ocorrer uma diátese hemorrágica grave, aparentemente não dependente de trombocitopenia.

Indicado, apenas, nos casos com dores severas incapacitantes, ou lesão neurológica eminente.

7. CONDROPROTECTORES

De etiopatogenia, ainda não completamente conhecida, a osteoartrose tem sido, até à actualidade, tratada dum modo sintomático e paliativo. O que é frustrante, não só para o doente que deseja um alívio completo das queixas dolorosas, e, uma recuperação funcional, como para o médico que não consegue resolver os problemas determinados pela degenerescência articular, e consequências mecânicas subsequentes.

Recentemente foram introduzidos medicamentos designados por «condroprotectores», que teriam a finalidade de prevenir ou parar o processo degenerativo articular. Seriam usados nas fases iniciais, numa fase do processo, em que a cartilagem articular disponha ainda de capacidades metabólicas susceptíveis de serem influenciadas, beneficemente.

No entanto, e apesar dos resultados esperançosos obtidos, o valor destes agentes, na clínica, ainda não está estabelecido. São necessários mais estudos, controlados, e por prazos dilatados, a fim de se poder reconhecer, com base segura, a eficácia provável dos condroprotectores.

São exemplos destes compostos o polissulfato de glicosaminoglicano, e o complexo glicosaminoglicanopéptidos. O primeiro teria uma maior afinidade para a cartilagem articular, e protegê-la-ia, por inibição da degradação enzimática. O segundo teria um efeito estimulante na síntese de proteoglicanos, do tecido conjuntivo.

Tanto quanto se sabe são bem tolerados; em relação ao polissulfato de glicosaminoglicanos, estão descritos efeitos adversos raros, de importância menor, como náuseas, vômitos, cefaleias, sudação, zumbidos, que se julgam poderem resultar de intolerância ao fármaco. Em relação ao GAP-Pep estão relatados alguns casos de reacção alérgica com prurido e urticária, por vezes com eosinofilia transitória, e dor local (prevenida por injeção intra-muscular profunda e lenta).

Outra droga considerada condroprotectora é a orgoteína (superóxido-dismutase) uma metalo-proteína, com actividade anti-inflamatória, actuando, no meio extra-celular, degradando radicais oxigenados tóxicos, que se formam em quantidades exageradas, em processos inflamatórios, (ou como consequência de radiação).

Pela insuficiência da dados, não deve ser dado durante a gravidez, e lactação (refira-se que as indicações propostas para a orgoteína, não se restringem à osteoartrose).

Tanto quanto se sabe é bem tolerado; há referência a irritação passageira, no local de administração. Não são de excluir eventuais reacções alérgicas, ou de hipersensibilidade.

Outras linhas de investigação vêm sendo desenvolvidas, ensaiando alguns compostos que eventualmente venham a revelar-se úteis. Desses referem-se: — tribenocide, que, por acção vasotropa, beneficiaria a nutrição da cartilagem; — a vit. C, estimularia a síntese da cartilagem; — tamoxifeno, que pela acção antiestrogénios,

antagoniza os efeitos destes a nível dos condrócitos; — somatomedinas-estimulam a síntese de cartilagem e favorecem a proliferação dos condrócitos; — uridinofosfoglicose — estimula a síntese de proteoglicanos; — ácido homogentísico; estimula a libertação de somatomedinas, e ainda os transplantes de cartilagem e a utilização de lubrificantes sintéticos intra-articulares.

8. INIBIDORES DA SÍNTESE DO ÁCIDO ÚRICO E URICOSÚRICOS

Os objectivos do tratamento da gota úrica, visam, por um lado, o controlo da crise, e , por outro a correcção da hiperuricémia e prevenção de novas crises agudas.

Na fase aguda, que constitui uma emergência reumatológica, tal o sofrimento do doente, para além de repouso e aplicação local de frio (não gelo) usam-se fármacos anti-inflamatórios não esteróides (indometacina, naproxeno, piroxicam) ou a colchicina.

A colchicina, cujo uso vem desde a antiguidade, proporciona bons resultados em cerca de 75% dos casos, relacionando-se as falhas, sobretudo, com o atraso no início da terapêutica.

No entanto, cerca de 80% dos doentes, desenvolvem sintomatologia digestiva: náuseas, vómitos, cólicas, diarreia.

Não deve ser usada em doentes com doença inflamatória do intestino, e os riscos de toxicidade são maiores em doentes com afecções hepáticas e renais crónicas.

Nos casos de «overdose» (por tentativa suicidária ou por ultrapassagem de dose máxima recomendada, na procura de um efeito analgésico) leva a manifestações mais severas e generalizadas, podendo ocorrer desidratação, alterações da função renal e morte. Casos fatais já têm sido relatados, com doses pequenas, da ordem dos 7 a 10 mg, dados durante poucos dias.

A terapêutica intercrítica visa normalizar a uricémia assentando na educação do doente, dieta, ingestão hídrica, e no uso de alopurinol e/ou uricosúricos.

As indicações para terapêutica dirigida à normalização da uricémia, não são absolutas, sendo licito e recomendável fazê-la nas seguintes situações:

- gota, com manifestações articulares crónicas
- presença de tofos
- evidência de lesão renal
- manifestações articulares associadas a hiperuricémia marcada $> 8 \text{ mg\%}$.

São indicações para terapêutica com o alopurinol, e não com uricosúricos, as seguintes:

- gota tofácea extensa
- gota associada com grande produção de urato, e alta exereção renal deste.
- insucesso da terapêutica com uricosúricos
- intolerância ou hipersensibilidade aos uricosúricos
- gota com insuficiência renal grave
- formação de cálculos de urato
- nefropatia aguda, úrica (terapêutica com citostáticos).
- deficiência em hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase.

O alopurinol é geralmente bem tolerado, no entanto, não é inócuo. Rash cutâneo é o efeito acessório mais frequente. São referidos efeitos gastro-intestinais, alopecia, depressão medular (com trombopenia e leucopenia, agranulocitose), hepatite, vasculite. Podê ocorrer o chamado síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (reação imunológica, caracterizada por múltiplas anormalidades como febre, rash, deterioração da função renal, lesão hepatocelular, leucocitose e eosinofilia), que, embora raro, tem uma mortalidade elevada, 21% dos casos, o que enfatiza a necessidade em atender às indicações para o uso do alopurinol, evitando a sua prescrição indiscriminada.

O alopurinol aumenta a semi-vida plasmática dos cumarínicos e potência a azatioprina e a 6-mercaptopurina. Aumenta a frequência dos rashes associados à ampicilina. Potencia o efeito uricosúrico do probenecide, e este aumenta a clearance do alopurinol, diminuindo assim a grande inibição da xantina oxidase. Os efeitos tóxicos do alopurinol são acrescidos pelos diuréticos tiazídicos.

As drogas uricosúricas, actuam a nível dos túbulos renais próximos, bloqueando a reabsorção do ácido úrico. São relativamente seguros. Usam-se principalmente o probenecide, sulfinpirazona, benzodiarona e benzobromarona.

O probenecid, pode ocasionar perturbações digestivas, cefaleias, rash, síndrome nefrótico (raro), nefrolitíase, (reforçar a ingestão hídrica e alcalinizar a urina), precipitação de crise aguda (no início do tratamento, prevenir c/AINE ou colchicina).

A sulfinpirazona é mais potente e de acção mais rápida que o probenecide, e os efeitos colaterais mais frequentes são os digestivos. Alterações medulares seriam mais frequentes c/sulfinpirazona que com o probenecide.

A associação de probenecide ou sulfinpirazona com o ácido acetilsalicílico, leva a atraso na excreção deste último, que, por sua vez, bloqueia o efeito uricosúrico dos primeiros.

O probenecid aumenta os níveis séricos de ampicilina, penicilina, bem como o efeito anticoagulante da heparina.

A hipeuricémia assintomática coloca alguns problemas, já que a decisão de a corrigir segue sendo tema polémico, porquanto há estudos que sugerem, e outros que negam, existir risco importante de insuficiência renal, urolitíase, risco coronário acrescido e mesmo risco de desenvolver gota, em relação com uricémias elevadas.

Moll, propõe o tratamento nos casos em que haja evidência de cálculos de urato recorrentes, independentemente do grau de hiperuricemia, ou, no caso do nível sérico de urato ser superior ou igual a 9 mg/100 ml.

9. TERAPÊUTICAS LOCAIS

Trata-se, regra geral, de método terapêutico complementar que, à excepção de alguns síndromas regionais, faz parte dum esquema compreensivo e global de tratamento.

Embora essencialmente paliativa, produz frequentemente, um alívio duradouro das queixas dolorosas ou da incapacidade funcional.

São usados corticosteróides, ou radioisótopos.

Constituem indicações para terapêutica local com corticoides:

— supressão ou controlo de inflamação, quando só uma, ou poucas articulações estiverem envolvidas.

— se houver alguma articulação com características inflamatórias particularmente exacerbadas, num quadro poliarticular bem controlado (tendo excluído infecção).

- facilitar um programa de reabilitação
- tendinites (ex: cotovelo do tenista)
- tenossinovites
- neuropatias por compressão (ex: síndrome do túnel cárpico)

São complicações possíveis:

- infecção iatrogénica (pouco frequente)
- «flare»pos-injecção (aparecimento pouco depois da injecção e subsistindo algumas horas, raramente mais que 48-72 h, provavelmente resultante de sinovite induzida por cristais dos esteres de corticoide)
 - atrofia tissular e necrose gorda
 - ruptura de tendão
 - lesão nervosa
 - deterioração articular (o alívio obtido pode levar ao uso acrescido, podendo surgir artropatia «Charcot-like»)
 - hipercorticismo (raro)

Não sendo isento de riscos, há que respeitar as contra-indicações para este tipo terapêutico:

- sépsis peri-articular
- bacteriémia
- articulações instáveis
- fractura intra-articular
- infecção articular
- osteoporose justa-articular marcada
- artroplastia total
- não resposta a injecções anteriores

Os isótopos radioactivos, também têm sido usados, com o objectivo de se realizar uma sinovectomia. O mais frequentemente empregue é o Ytrium (90 y), e a nível do joelho.

As complicações descritas referem dor local, a mais frequente, e ainda febre, mal-estar, erupção local, pigmentação, radionecrose local.

Dados os perigos da radioactividade, este método não deve ser usado em doentes com menos de 45 anos, e sobretudo em doentes grávidas, ou mulheres que possam vir a engravidar.

Diversos fármacos têm sido utilizados, localmente, com a finalidade de produzir uma sinovectomia química. Desses, o mais usado é o ácido ósmico sobretudo em conjunto com anestésico local e corticoide, com resultados comparáveis a injecção local de corticoides. As reacções locais eram comuns, quando se administrava o ac. ósmico, isoladamente.

LEITURAS ADICIONAIS

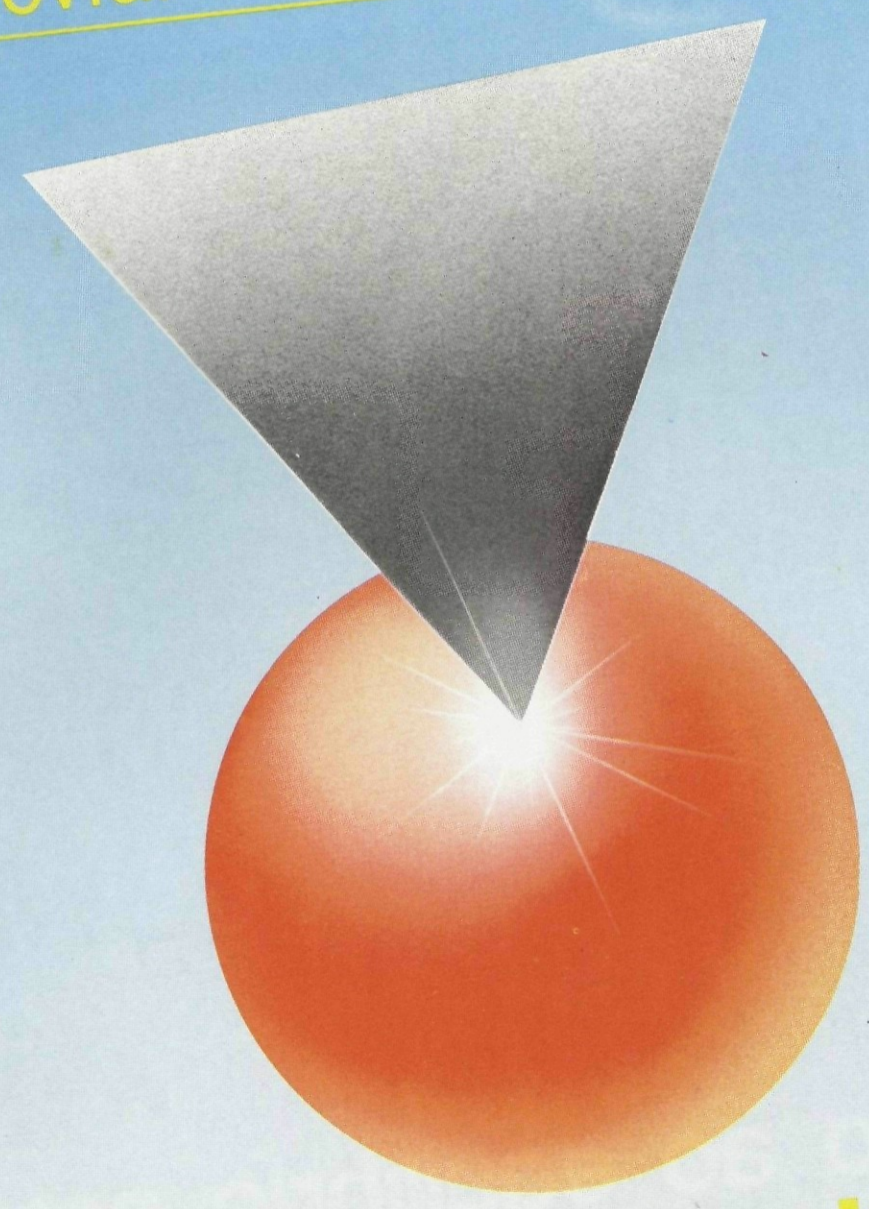
Amos, R.S.; Walker, D.J. — «Les manipulations immunologiques dans la polyarthrite rhumatoïde» *Eular Bulletin*, 1; 17-24; 1985

- Bax, D.E.; Amos, R.S. — «Sulphasalazine: a safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid arthritis. A comparison with aurothiomalate sodium» *Ann. Rheum. Dis.* **44** (3); 194-198; 1985
- Clements, P.J.; Davis, J. — «Citotoxic drugs: their clinical application to rheumatic diseases» *Semin. Arthritis Rheum.* **15** (4); 231-254; 1986.
- Galvão, M.; Sousa, G.; Abreu, A.C. — «Hemafereze terapêutica» *Rev. Port. Clínica e Terapêutica* **10** (3); 81-86; 1986
- Lopes Vaz, A. — «Imunomodulação em Reumatologia» — *Coimbra Med.* **1** (supl. 1) 25-34; 1980
- Kelley, Harris, Ruddy, Sledge — «Textbook of Rheumatology» 2.^a edição, 1985
- Maksymowych, W.; Russel, A.S. — «Antimalarials in Rheumatology» *Semin. Arthritis Rheum.* **16,3**; 206-221; 1987
- Martin, L.; Stas, D.S.; Chalmers, I.M. Hunter, T. — «Sulphasalazine in severe rheumatoid arthritis: a study to assess potential correlates of efficacy and toxicity» *The Journal of Rheumatology* **12,2**; 270-273; 1985
- Moll, Bird, Rushton — «Therapeutics in Rheumatology» — London, 1.^a edição, 1986
- Pimenta, I. — «Os corticosteroides no tratamento das doenças reumáticas» — *Coimbra Méd.* **1** (supl. 1), 15-23, 1980
- Roth, S.A. — «What is new in arthritis therapy? — back to the future» *Arch. Intern. Med.* **147**, 36-37, 1987
- Rodnan, G.P.; Schumaker, H.R. — «Primer on the rheumatic diseases» — Ed. Arthritis Foundation, Atlanta, 8.^a Ed., 1985
- Sarrut, B.; Giroud, D.P. — «Medicaments Anti-inflammatoires, Anti-rhumatismaux, dits d'action lente» *Sem. Hôp. Paris* **61, 26** 1885-1907, 1985
- Sany, J. — «Progrès thérapeutiques en Rhumatologie» *Reumatol. Multidisciplinar* **16**, 43-45, 1985
- Souillou, J.P.; «Surveillance d'un malade sous immunodépresseurs» *Sem. Hôp. Paris* **62**, (n. 37-38), 2972-2974-1986
- Tubiana, M.; Balafrej, M. — «Cortisonothérapies intraveineuses à fortes doses (assauts cortisoniques)» *Eular Bulletin* **2**, 52-55, 1985
- Viana de Queiroz, M. — «Reumatologia para clínicos gerais» CPER, 1.^a Ed., Lisboa, 1986

REUMON-GEL REUMON-CREME

etofenamato

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



excelente penetração
GARANTIA DE EFICÁCIA

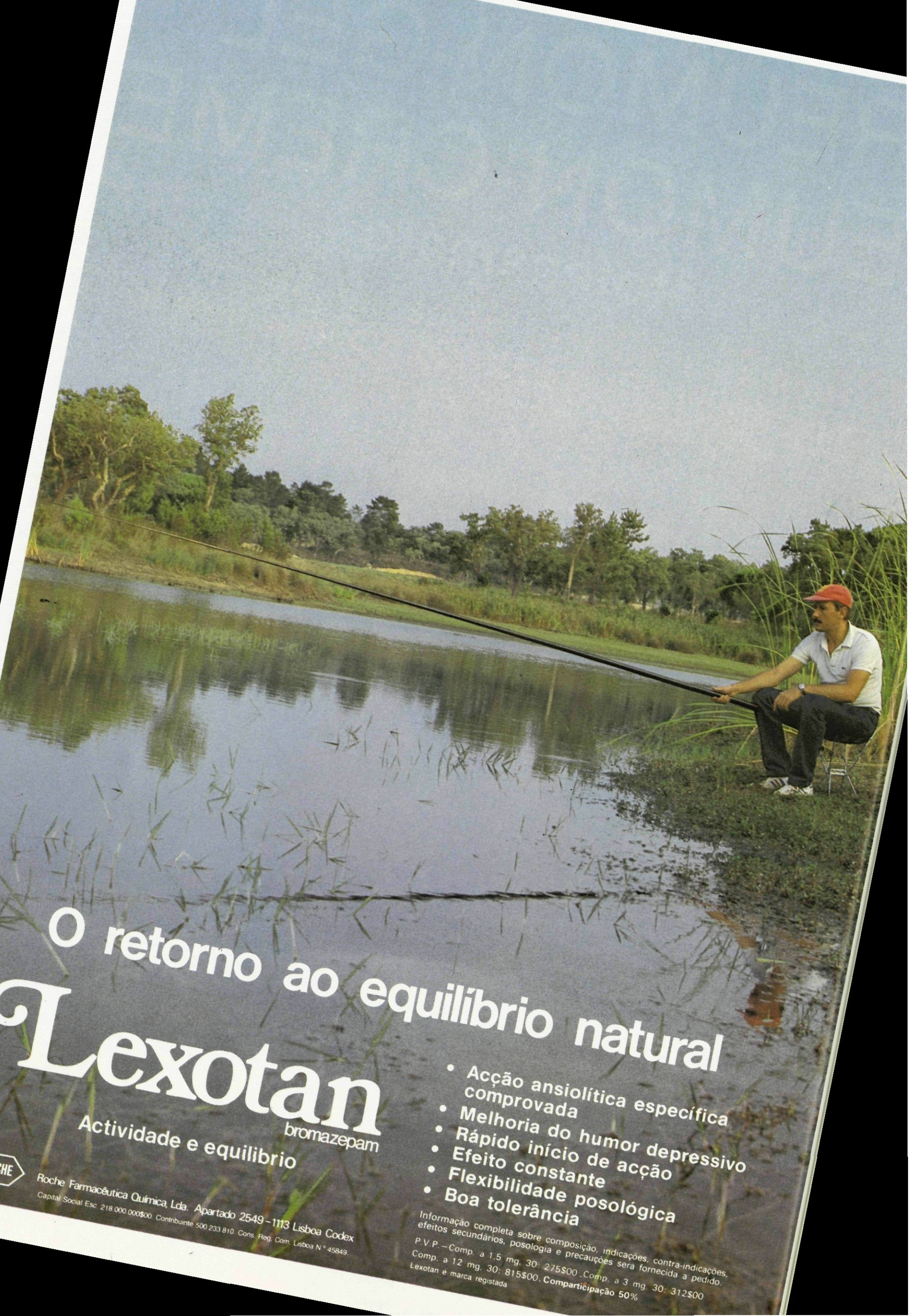
Apresentação e Preços

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**

X

A man wearing a red cap, a white polo shirt, and dark trousers 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 pond is surrounded by lush green trees and tall grasses. The sky is a clear, pale blue. The overall scene is peaceful and natural.

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. **Comparticipação 50%**
Lexotan é 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

Anticorpos Antifosfolípidos

VIVIANA TAVARES* e M. VIANA QUEIROZ**

RESUMO

Os autores fazem uma breve revisão dos anticorpos antifosfolípidos e manifestações clínicas associadas: trombozes arteriais e venosas, abortos de repetição e trombocitopenia.

Salientam a possibilidade de existência dum novo síndrome e a importância da determinação destes auto-anticorpos.

SUMMARY

The authors review the antiphospholipid antibodies and associated clinical manifestations: arterial and venous thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia.

The existence of a new syndrome and the importance of searching these auto-antibodies is stressed.

Dos numerosos auto-anticorpos descritos no lúpus eritematoso sistémico (LES) e em outras conectivites os anticorpos antifosfolípidos, embora desde há muito conhecidos, não mereceram durante anos especial atenção dos investigadores. A sua associação com trombozes em doentes com LES, relatada pela primeira vez em 1963, e posteriormente confirmada em vários trabalhos, bem como a sua relação com abortos de repetição levou a um maior interesse no seu estudo e ao aperfeiçoamento de métodos mais sensíveis e específicos para a sua determinação.

As manifestações clínicas associadas aos anticorpos antifosfolípidos despertaram nos últimos cinco anos o interesse no seu estudo não só pela parte dos reumatologistas, como de obstetras, neurologistas e cardiologistas.

HISTÓRIA

A descrição do primeiro anticorpo antifosfolípido (ac-AFL) data de 1906 quando Wasserman aperfeiçoou um teste de fixação de complemento para detectar a reagina no soro dos doentes com sífilis (1). Seguiu-se o desenvolvimento de vários testes para detectar este anticorpo (Kahn, VDRL, etc) e em 1941 Pangborn provou que o antigénio comum em todas as reacções e detectado pela reagina era um ácido fosfolipídico, a cardiolipina (ou difosfatidilglicerol) obtido por extracção alcoólica do músculo cardíaco dos bovinos (2).

Com a utilização por rotina dos testes serológicos da sífilis tornou-se evidente que existiam numerosos falsos positivos. Para além dos indivíduos que possuíam um teste falsamente positivo de forma transitória (como resultado de infecção intercorrente) existia um outro grupo em que o teste permanecia positivo de forma

* Médica Interna do Internato Complementar do Núcleo de Reumatologia (Resp: Prof. Vieira Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir.: Prof. Fernando de Pádua) do H.S. Maria — Lisboa.

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

crónica (superior a 6 meses). Um grande número destes últimos apresentava, ou vinha posteriormente a apresentar, uma doença auto-imune (LES, artrite reumatóide, Síndrome de Sjogren, tiroidite de Hashimoto, etc) (1,2).

Estudos posteriores demonstraram que nos doentes com LES o teste de VDRL era positivo em 20-35% dos casos (1% da população em geral) (1) e desde 1982 que este teste faz parte dos critérios da American Rheumatism Association para o diagnóstico do LES, tendo o mesmo valor que a positividade das células LE, dos anticorpos anti-DNA ou dos anti-Sm. no entanto nunca foram observadas manifestações clínicas particulares, sendo considerado apenas um achado laboratorial.

Em 1952 Conley e Hartman descreveram os casos de dois doentes com LES e anomalias do estudo da coagulação nomeadamente o aumento do tempo de protrombina. Ambos os doentes apresentavam um VDRL positivo.

Após esta descrição vários autores verificaram alterações dos testes de coagulação, em particular um aumento do tempo de cefalina, nos doentes com LES, tendo sido introduzido o termo anticoagulante lúpico para denominar o factor responsável por esta alteração (3,4,5). Cedo se constatou que esta anomalia surgia apenas "in vitro" não sendo acompanhada por qualquer tendência hemorrágica "in vivo", o que fez com que durante muitos anos ela fosse considerada apenas um fenómeno laboratorial sem importância clínica.

Em 1963 Bowie descreve pela primeira vez a associação paradoxal entre o anticoagulante lúpico e fenómenos trombóticos em doentes lúpicos, associação esta relatada em numerosos trabalhos subsequentes (6,7,8).

Em 1980 Firkin sugeriu uma possível relação entre a presença do anticoagulante lúpico e uma história de abortos recorrentes (9).

Em muitos destes trabalhos era também notada a associação entre um VDRL positivo e a presença de anticoagulante lúpico, para além da existência de reacções cruzadas entre os dois (3,5,6,7). Este facto, e os dados indicando que a cardioliipina era o principal antigénio do VDRL levaram Harris a desenvolver, em 1983, um teste radioimunológico de fase sólida sensível para a detecção de anticorpos contra o fosfolípido cardioliipina purificada (10,11).

As associações clínicas do anticoagulante lúpico e dos anticorpos anticardioliipina, ambos anticorpos antifosfolípidos, são as mesmas e estes anticorpos têm provavelmente a mesma, ou muito semelhante, especificidade.

DETERMINAÇÃO

O anticoagulante lúpico (ACL) é uma imunoglobulina das classes IgG ou IgM (6,7) que inibe ou interfere com a actividade do complexo activador da protrombina ou protrombinase. Este complexo é formado pela união dos factores X activado e V aos fosfolípidos plaquetários (fosfatidilserina e fosfatidilinositol) na presença do ião cálcio (5). Mais concretamente a acção do ACL é dirigida contra a fracção fosfolipídica do complexo. In vitro é a cefalina que faz o papel de membrana plaquetária fornecendo os fosfolípidos. Desta inibição resulta um prolongamento do tempo parcial de tromboplastina activada (APTT ou tempo de cefalina-caolina) que não é corrigido pela adição de igual volume de plasma normal (5,6).

Os anticorpos anticardioliipina (ac-ACL) são também imunoglobulinas das classes IgG ou IgM que reagem com fosfolípidos de carga negativa (fosfatidilserina,

fosfatidilglicerol e fosfatidinositol) (2). A detecção destes auto-anticorpos é feita através de métodos radioimunológicos (RIA) (10) ou imunoenzimáticos (ELISA) (12) de fase sólida. Apesar de haver uma forte correlação entre o grau de positividade do ACL e o grau de elevação dos níveis de ac-ACL (principalmente IgG) num mesmo doente esta nem sempre existe. Esse facto pode dever-se não só ao facto de a sensibilidade dos dois testes ser diferente como ainda ao facto de, apesar de a especificidade dos dois anticorpos ser muito semelhante, ela não ser verdadeiramente igual, e portanto podemos na verdade estar a dosear dois anticorpos diferentes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

a) Fenómenos Tromboembólicos

Como já foi referido os primeiros trabalhos sobre anticoagulante lúpico associavam-no com manifestações hemorrágicas. No entanto estudos posteriores provaram que o risco de hemorragia nestes doentes era mínimo e, quando existia, se devia a uma trombocitopenia associada ou ao déficite dum factor de coagulação, nomeadamente uma hipoprotrombinemia (3,5,6).

Desde 1963, data em que foi relatada a primeira associação ACL-trombose, que se sabe estar este associado a fenómenos trombóticos. Actualmente está confirmada a associação dos anticorpos antifosfolípidos (ac-AFL) com fenómenos trombóticos quer arteriais quer venosos, não existindo qualquer segmento da árvore vascular que seja poupado.

Embora a primeira descrição fosse feita em doentes com LES, cedo se verificou que esta associação existia não só em doentes com outras conectivopatias (artrites reumatóides, esclerose sistémica progressiva, sind. de Sjogren, etc) mas também em doentes sem história de conectivite (5).

As tromboes ocorrem principalmente, mas não exclusivamente, nos doentes que apresentam níveis muito elevados de ac-AFL da classe IgG (13).

Entre as tromboes venosas têm sido descritas principalmente flebotromboes dos membros inferiores (7,8,10). Qualquer segmento pode no entanto ser atingido estando descritos casos de tromboes das veias renais (8), das retinianas (7), das intra-hepáticas (dando síndrome de Budd-Chiari) (14), etc.

O envolvimento arterial é também frequente principalmente ao nível das artérias cerebrais dando origem não só a tromboes cerebrais (6,7,8,10,15), como a isquemias transitórias (com quadros de amaurose fugax, por exemplo) e a múltiplos microenfartes, que passam frequentemente desapercibidos, manifestando-se mais tarde por quadros de demência.

Estão ainda descritos casos de trombose das coronárias (inclusive de bypass coronários) com enfartes do miocárdio (16,17), de trombose das artérias braquiais (18), das ilíacas (19), da artéria central da retina (8), etc.

O papel que os ac-AFL desempenham na etiopatogenia destes fenómenos é ainda hoje controverso e objecto de numerosos estudos.

Das várias hipóteses levantadas referiremos apenas, e muito brevemente, as mais correntemente aceites. Alguns autores pensam que os ac-AFL, reagindo com os fosfolípidos das membranas das células endoteliais, bloqueiam a libertação de ácido araquidónico daí resultando uma diminuição de produção de prostaciclina com o conseqüente aumento da agregação plaquetária e trombose (2). Para outros

seria a inibição da actividade da precalicreina com diminuição da actividade fibrinolítica que levaria à trombose (1). Finalmente, para outros investigadores a lesão das células endoteliais pelos ac-AFL levaria uma diminuição de libertação do activador do plasminogénio e consequentemente a diminuição da fibrinólise (1,2). O verdadeiro papel dos ac-AFL continua no entanto por esclarecer.

b) Abortos Recorrentes

A associação dos ac-AFL com abortos recorrentes foi descrita pela primeira vez por Firkin, em 1980 (9). Embora mais frequente nos doentes com LES ou outra doença auto-imune, pode surgir sem qualquer outra manifestação clínica associada (20).

As perdas fetais podem ocorrer em qualquer altura da gravidez (21,22) e pensa-se que serão resultado do déficit de prostaciclina por lesão de células endoteliais pelos ac-AFL, levando a trombose dos vasos uteroplacentários, com enfartes da placenta e consequente sofrimento e morte fetal (2).

Dos vários ac-AFL o anticoagulante lúpico é o que mais frequentemente se associa a abortos recorrentes. Cerca de 75% dos doentes que são ACL positivos irão sofrer perdas fetais (23). Por este motivo a determinação do ACL antes da gravidez e sua posterior monitorização durante esta, são de excepcional importância nas doentes lúpicas, se se pretende levar a termo com sucesso a gravidez.

c) Trombocitopenia

A trombocitopenia é outra manifestação frequente nos doentes com ac-AFL (2,6,7). Pensa-se que resulta da ligação dos ac-AFL aos fosfolípidos das membranas plaquetárias levando a um aumento da sua captação e destruição pelo sistema retículo-endotelial (2).

d) Outras Manifestações Clínicas

Nos últimos anos os vários trabalhos sobre ac-AFL têm levado à constatação da sua associação com numerosas outras manifestações clínicas. Uma descrição mais profunda sairia do âmbito deste artigo pelo que nos limitaremos a nomear apenas as mais frequentes. Assim, um teste de Coombs directo positivo, o livedo reticularis, as enxaquecas e lesões valvulares, têm sido ultimamente citadas em vários trabalhos (2,23).

O SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Todas as manifestações clínicas atrás expostas são, como já foi referido, mais frequentes nos doentes com conectivite conhecida, podendo no entanto surgir em indivíduos sem qualquer outra patologia e que aparecem com fenómenos tromboembólicos de repetição.

Este facto levou alguns autores (Harris e colaboradores) a tentar individualizar um novo síndrome denominado "Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos" (23).

Neste síndrome seriam incluídos todos os doentes que, portadores ou não de outra doença auto-imune, apresentassem um determinado número de critérios clínicos (tromboses arteriais ou venosas, abortos de repetição, trombocitopenia) e

laboratoriais (títulos altos de ac-ACL IgG ou IgM, ACL positivo) (Quadro). Esta sistematização permitiria distinguir quais os doentes verdadeiramente em risco e nos quais seriam de considerar terapêuticas activas.

Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos
Proposta de Critérios

Clínica	Serologia
— Tromboses venosas	— ac-ACL IgG (>20U GPL)
— Tromboses arteriais	— Anticoagulante lúpico (+)
— Abortos recorrentes	— ac-ACL IgM (>20U MPL)
— Trombocitopenia	e anticoagulante lúpico (+)

Pelo menos um critério clínico e um serológico em qualquer altura da doença. O teste antifosfolípido deve ser positivo pelo menos em duas ocasiões com intervalo superior a 8 semanas.

Adaptado de: E.N. Harris, Br. Journal Rheum, 1987.

TERAPÊUTICA

O tratamento destas situações é objecto de acesa discussão. Não podemos, no entanto, deixar de referir que a presença de títulos altos de ac-AFL em doentes com tromboses arteriais ou venosas implica anticoagulação oral "ad vitam", por ser enorme o risco de recorrência (23,24).

Nas mulheres com abortos de repetição por ac-AFL a corticoterapia em doses da ordem dos 30-40 mg/dia durante a gravidez tem permitido levar a termo algumas gestações (25). Os riscos destas terapêuticas devem ser convenientemente consideradas pelo que a sua instituição deverá caber apenas a especialistas. Desenha-se um consenso para só administrar corticoesteróides às mulheres grávidas que tiveram anteriormente um ou vários abortos espontâneos.

CONCLUSÃO

Em reumatologia a determinação dos ac-AFL (VDRL, anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina) como teste de rotina dentro da bateria de testes imunológicos habitualmente realizados aos doentes com conectivites, justifica-se dada a gravidade das manifestações a eles associadas.

Nos doentes com testes positivos e sem manifestações trombóticas ou abortos de repetição deveremos estar alerta para a possibilidade de eles virem a ocorrer.

Nos doentes com testes positivos e com um episódio quer de trombose a qualquer nível, quer de aborto recorrente, poderá ser necessária a instituição de terapêutica agressiva e a monitorização frequente destes anticorpos.

Nos doentes sem conectivite e com qualquer dos fenómenos atrás descritos, com ou sem outros factores de risco associados deveremos pensar na hipótese de estarmos perante um doente com anticorpos antifosfolípidos positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer O.: Les autoanticorps anti-phospholipides. Presse Méd., 1986, 15 (11): 505-507.
2. Harris E.N., Gharavi A.E., Hughes G.R.: Anti-phospholipids Antibodies. Clin rheum. Dis 1985; 11: 591-609.

3. Margolius A., Jackson D., Ratnoff O.: Circulating Anticoagulants: A study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine*, 1962, 40: 145-202.
4. Castro O., Farber L., Clyne L.: Circulating Anticoagulants Against Factors IX and XI in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 1972, 77(4): 543-548.
5. Schleider M., Nachman R., Jaffe E., Coleman M.: A Clinical study of the Lupus Anticoagulant. *Blood*, 1976, 48 (4): 499-509.
6. Mueh J.R., Herbst K., Rapaport S.: Thrombosis in Patients with the lupus Anticoagulant. *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92 (2): 156-159.
7. Boey M.L., Colaco C., Gharavi A.E., Elkon K., Loizou S., Hughes G.V.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br. Med. J.* 1983; 287: 1021-1023.
8. Gluek H., Kant K., Weiss M., Pollack V., Miller M., Coots M.: Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med*, 1985, 145: 1389-1395.
9. Firkin B., Howard M., Radford N.: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 1980, ii, 366.
10. Harris E., Gharavi A., Boey M., Patel B., Mackworht-Young Loizou S., Hughes G.: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1983, iii: 1211-1214.
11. Harris E., Loizou S., Englert H. et al.: Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Lancet* 1983, iii: 1099.
12. Meyer O., Gyna L., Iriarte O., Jungers P., Piette J., Dantsenberg M., Dupuy E., Ryckewaert A. Anticorps antiphospholipides, thromboses et maladie lupique. Intérêt du dosage des anticorps anticardiolipine par la methode ELISA. *Rev. rhum.*, 1985, 52: 297-305.
13. Harris F., Mphil, Chan J., Asherson R., Aber V., Gharavi A., Hughes G.: Thrombosis, recurrent Fetal Loss and thrombocytopenia. Predictive Value of Anticardiolipin Antibody Test. *Arch. Intern. Med.*, 1986; 146: 2153-2156.
14. Averbuch M., Levo Y.: Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum. Dis.* 1986; 45: 435-437.
15. Derksen R., Bouma B., Kater L.: The association between the lupus anticoagulant and Cerebral Infarction in Systemic Lupus erythematosus *Scand J. Rheumatol* 1986; 15: 179-184.
16. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M., Faire V., Holm G.: Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet*. 1986 i: 113-116.
17. Morton K., Gavaghan T., Krilis S., Daggard G., Baron D., Hickie J., Chesterman C.: Coronary artery bypass graft failure — an autoimmune phenomenon? *Lancet*, 1986; iii: 1353-1357.
18. Asherson R., Harris E., Gharavi A., Englert H., Hughes G.: Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant: comment on Ferrante paper. *Arthritis rheum* 1985, 28: 594.
19. Asherson R., Derksen R., Harris E., Bingley P., Hoffbrand B., Gharavi A., Kater L., Hughes G.: Large vessel occlusion and gangrene in systemic Lupus Erythematosus and "lupus-like" Disease. A report of six cases. *J. rheumatol* 1986; 13: 740-747.
20. Gleicher N., Friberg J.: IgM Gammopathy and the Lupus Anticoagulant Syndrome in Habitual Aborters. *JAMA*, 1985; 253 (22): 3278-3281.
21. Lockshin M., Druzin M., Goel S. and al.: Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 1985: 313: 152-156.
22. Lockwood C., Reece E., Romero R., Hobbins J.: Anti-phospholipid antibody and pregnancy wastage *Lancet* 1986, ii: 742-743.
23. Harris E.N.: Syndrome of the Black Swan. *Br. J. rheumatol.* 1987, 26 (5): 324-326.
24. Asherson R., Chan J., Harris E., Gharavi A., Hughes G.: Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and Warfarin withdrawal. *Ann rheum Dis* 1985; 44: 823-825.
25. Lubbe W., Butler W., Palmer S., Liggins G.: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; i: 1361-1363.

contra inflamação

IDR 200

NOVA
dosagem

inflamação

dor + rubor + calor + tumor

DAGRA

DAGRA PORTUGUESA, LDA.

Largo João Vaz, 11 - 1700 LISBOA

Caixas com 60 drageias

PVP 1058\$00

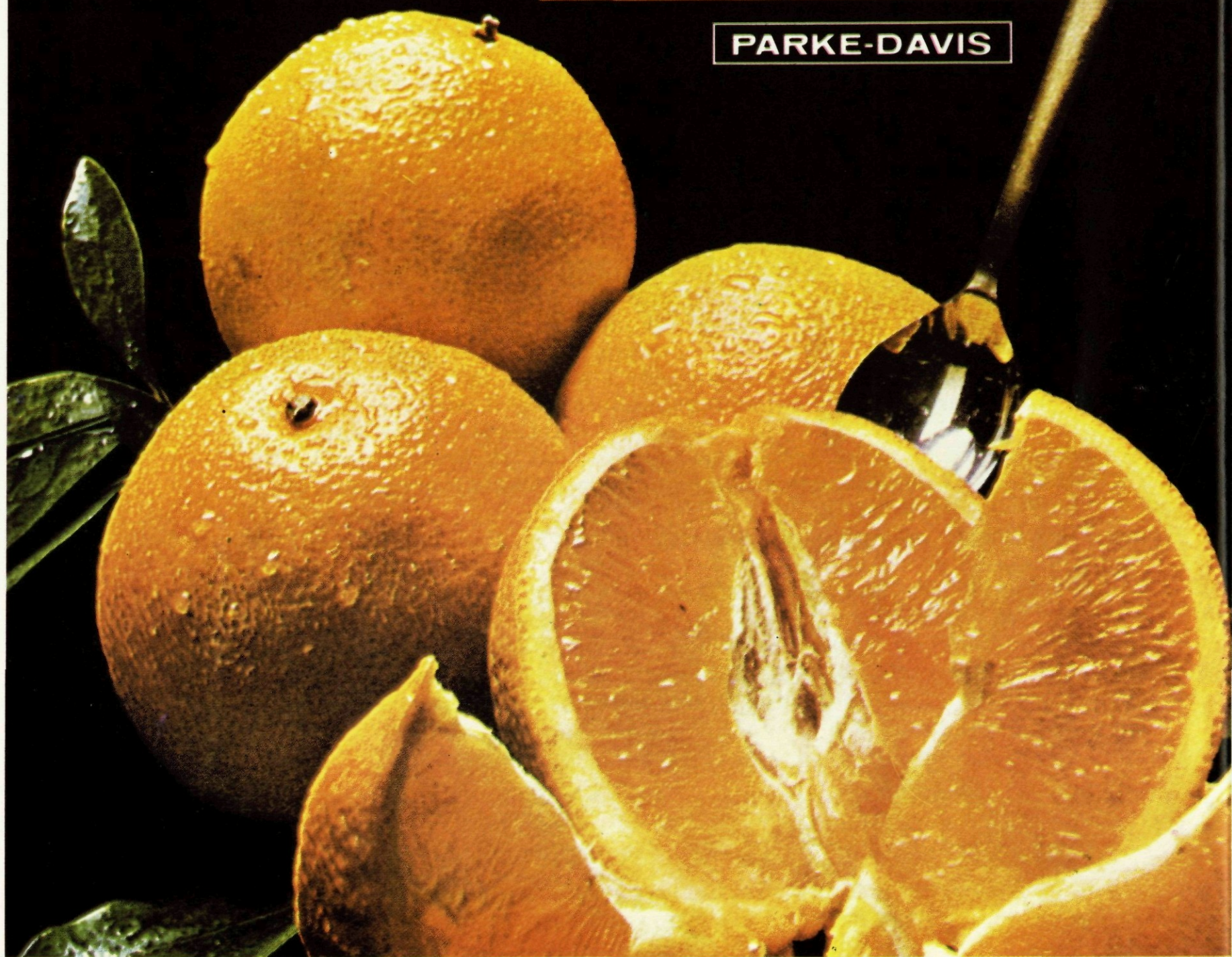
Comparticipado a 50%

paladac*

Solução
vitamínica aquosa
de agradável
paladar a laranja



PARKE-DAVIS



Policondrite Recidivante

Snr. Editor da Acta Reumatológica Portuguesa

A Policondrite Recidivante (1,2,3) é uma entidade rara, ou talvez raramente diagnosticada, da qual não conhecemos qualquer caso publicado no nosso País.

Em Setembro de 1984 observámos uma mulher, de raça caucásica, de 49 anos de idade, doméstica, natural de Alhandra e residente em Portimão. A sua queixa principal consistia em dores no pavilhão auricular esquerdo, acompanhadas por tumefacção, rubor e calor locais. Esta sintomatologia surgira 10 dias antes, de forma súbita, sem qualquer factor desencadeante, local ou geral, e sem outras queixas acompanhantes. Aparentemente saudável até há cerca de 1 ano (Setembro de 1983), quando do início de crises de poliartralgias, com tumefacção local, autolimitadas, com períodos intercríticos totalmente assintomáticos, atingindo quase todas as articulações periféricas.

Medicada com Fentiazac R (600 mg/dia) esteve assintomática de Janeiro a Março de 1984. Em Abril e Maio reapareceram os surtos poliarticulares autolimitados. Era negada qualquer sintomatologia acompanhante. Nos antecedentes salientavam-se história de hipersensibilidade à penicilina, hábitos tabágicos (20 cigarros/dia) e diagnósticos prévios de miocardite diftérica (na infância) e de neurose depressiva (aos 39 anos).

A doente apresentava um bom estado geral e estava apirética. O pavilhão auricular esquerdo estava tumefacto, ruborizado e com aumento da temperatura local ao nível do hélix e do ante-hélix, sem evidência de alterações do canal auditivo e do lóbulo. A pirâmide nasal e o pavilhão auricular direito eram normais. Do restante exame geral era apenas de realçar a presença de um clique seguido de um sopro mesotelessistólico, de grau II em VI, ao nível do ápex cardíaco. O exame reumatológico era normal. A observação oftalmológica foi considerada normal. O exame otorrinolaringológico não revelou alterações nasais nem ao nível da hipofaringe, laringe ou traqueia. Os exames audiométricos foram normais. O estudo analítico foi completamente normal exceptuando elevação da velocidade de sedimentação (30 mm à 1.^a hora). Eram normais o hemograma, a proteína C Reactiva, a electroforese das proteínas, as "provas de função hepática", a creatininemia, o ionograma sérico, a colesterolemia, a glicemia, a uricemia, a calcemia e a fosforemia, assim como a urina do tipo II e o doseamento da hormona estimulante da Tireoideia (TSH). Ausência no soro de factores reumatóides e de anticorpos anti-nucleares. O estudo radiológico articular não revelou alterações. O electrocardiograma e o radiograma do tórax eram normais. O ecocardiograma revelou como única alteração um discreto prolapso sistólico da válvula mitral. As provas funcionais respiratórias revelaram apenas uma redução da capacidade de difusão, sendo nomeadamente normais os fluxos inspiratórios. Realizadas as tomografias da traqueia, não mostraram alterações.

A doente foi medicada com prednisona (10 mg/dia) e indometacina (100 mgs/dia) com regressão rápida das manifestações da condrite auricular. Não tem sido possível a redução da posologia da corticoterapia abaixo de 5 mg/ por recidiva de poliartrite migratória ou oligoartrite. Não tem havido, por outro lado, evidência de envolvimento de outros órgãos-alvo nem recidiva da condrite auricular.

Embora os dados clínicos, na ausência de comprovação histopatológico, não preencham os critérios clínicos de diagnóstico propostos por Mc Adam (3), pensamos que este quadro é muito sugestivo de Policodrite Recidivante. A presença da inflamação auricular, de início agudo, atingindo as estruturas preenchidas por cartilagem e poupando o lóbuló é característica (1,2,3). Nomeadamente, na ausência de factor desencadeante local, isto é, traumatismo ou solução de continuidade do revestimento cutâneo, e de evidência clínico-laboratorial de qualquer susceptibilidade a infecções, assim como a própria resposta à Terapêutica, é pouco provável o diagnóstico diferencial com infecção (3). A poliartrite autolimitada, não erosiva nem deformante associada a condrite auricular no contexto clínico-laboratorial desta doente, conjugam-se adequadamente com aquele diagnóstico (3). O envolvimento cardíaco, atingindo principalmente o anel aórtico, é um dado frequentemente referido (2,3,4). A série e a revisão da literatura de Mc Adam (3) incluíam 5 doentes com insuficiência mitral. No envolvimento da válvula aórtica o processo corresponde a dilatação do anel por destruição das suas fibras elásticas, sem envolvimento das valvas. A doente apresentava prolapso mitral e ausência de lesões ao nível dos folhetos. Na literatura consultada encontramos um caso com anel mitral calcificado (4).

Creemos, pois, tratar-se de um caso de Policodrite recidivante com envolvimento actualmente limitado, porventura também por acção da corticoterapia, embora não seja estabelecida a acção desta na progressão e envolvimento potencialmente letal de órgãos-alvo (3). Na série de Kaye (1), nos 3 únicos casos com doença activa por mais de 4 anos, aquela iniciava-se de uma forma benigna atingindo apenas uma estrutura cartilaginosa por muitos anos, sem que essa forma de início tivesse indicado um bom prognóstico a longo prazo. Assim, e tendo em conta a mortalidade observada (20%-30%) (3), principalmente de causa pulmonar ou, em menor grau, cardiovascular, torna-se obrigatório uma sistematizada e regular vigilância destes doentes.

Dr. José Carlos Romeu
Prof. M. Viana de Queiroz
Núcleo de Reumatologia do H.S. Maria — Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. Ronald L. Kaye, and Donald A. Sones — Relapsing Polychondritis: Clinical and Pathologic Features in Fourteen case. *Annals of Internal Medicine* 60: 653, 1964.
2. Daniel L. Dolan, G. Bruce Lemmon, Jr, and Steven L. Teitel-Baum. — Relapsing Polychondritis: Analytical Literatura Review and Studies on Pathogenesis. *American Journal of Medicine*, 41: 285, 1966.
3. Lawrence D. Mc Adam, Michael A. O'Hanlou, Rodney Bluestone, Carl M. Pearson — Relapsing Polychondritis: Prospective study of 25 Patients and A Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, 55: 193, 1976.
4. Case Records of the Massachussetts General Hospital. *The New England Journal of Medicine*, 307: 1635, 1982.

RÈGLES DE PUBLICATION

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

NORMS OF PUBLICATION

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

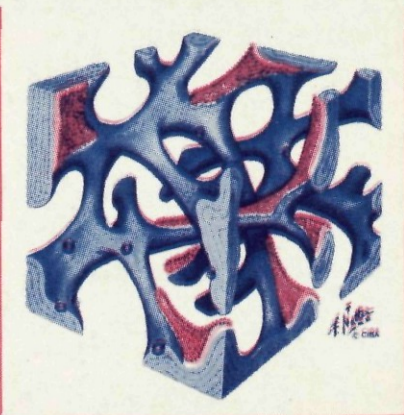
ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

D

Arteparon[®]

MPS LUITPOLD

um novo conceito
na terapêutica da osteoartrose



® CIBACALCINA

CALCITONINA
HUMANA DE SÍNTESE
PARA
O TRATAMENTO
DA OSTEOPOROSE



Apresentação

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

P.V.P.

2.662\$00
4.814\$00

P. Comp.

532\$00
963\$00

Comparticipação 80%

Informação adicional
disponível em CIBA-GEIGY

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

CIBA-GEIGY