

Outubro-Dezembro 1991



ACTA

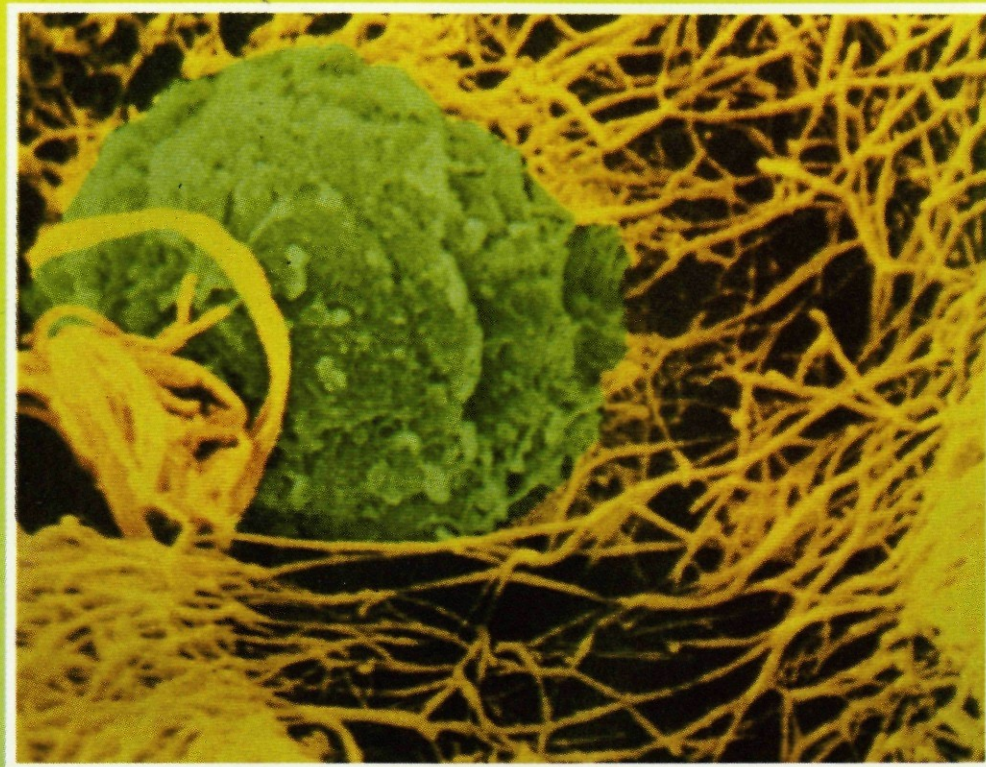
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Vol. XVI

4

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

NEM TODOS OS AINEs
SÃO IGUAIS PARA O CONDRÓCITO...



ESTUDOS RECENTES PROVAM QUE
ALGUNS AINEs AFECTAM NEGATIVAMENTE
O METABOLISMO DO CONDRÓCITO E A CARTILAGEM

Feldene[®] PIROXICAM[®]

RESPEITA O CONDRÓCITO

PIROXICAM[®]
Feldene[®] IM

O TRATAMENTO DE ATAQUE

RÁPIDO E ENÉRGICO.

PIROXICAM[®]
Feldene[®] 20 *Comprimidos
Dispensíveis*

O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

**EFICAZ, POTENTE E
EXCELENTEMENTE
TOLERADO.**

P.V.P.	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.	S.N.S.
777\$00	622\$00	155\$00	155\$40	31\$08

P.V.P.	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.	S.N.S.
2737\$00	2190\$00	547\$00	91\$20	18\$20



Laboratórios Pfizer, S.A.
Apartado 1402 — 1012 LISBOA CODEX

Para mais informações sobre o produto, nomeadamente as precauções, as contra-indicações e os efeitos secundários, é favor consultar o Modo de Emprego que será enviado a pedido.
Sede: Porto Zemouto, Coia Seixal • Capital Social: Escudos 850 000 000 • Conserv. Reg. Seixal - Matrícula NR 775



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

VOLUME XVI — TOMO 4

1991 — OUTUBRO-DEZEMBRO

N.º 61

Sumário

EDITORIAL

- Aurora Marques* 167
- Manifestações Reumáticas
da Cirrose Biliar Primária
José Carlos Romeu, João Freitas
J.C. Teixeira da Costa, Margarida Rodrigues,
M. do Rosário Vieira, Manuela Novais,
Ivone Cravo, J.P. Freitas,
Paula Campos, Gama Afonso,
M. Viana Queiroz, Estela Monteiro 169
- Estudo dos Efeitos do Neuropeptido
Substância P nas respostas de Imunidade
Celular em doentes com Artrite Reumatóide
M. João Covas, Lígia A. Pinto,
J.A. Pereira da Silva, Rui M.M. Victorino 187

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

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

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Rua de D. Estefânia, 187-189 — 1000 Lisboa —
Telefs. 57 23 26 - 4 07 64.

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Publicações Ciência e Vida, Lda. — Rua Victor Cordon, n.º 24 - 1.º Dt.º — 1200 Lisboa —
Telefs. 342 05 65 - 342 79 89.

Esta publicação é subsidiada por:

Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica
Instituto Nacional de Investigação Científica

Sommaire

	61
EDITORIAL	
<i>Aurora Marques</i>	167
— Manifestations Rhumatiques de la Cirrhose Biliaire Primaire <i>José Carlos Romeu, João Freitas, J.C. Teixeira da Costa, Margarida Rodrigues, M. Rosário Vieira, Manuela Novais, Ivone Cravo, J.P. Freitas, Paula Campos, Gama Afonso, M. Viana Queiroz, Estela Monteiro</i>	169
— Étude des effets de la Substance P sur les réponses de l'immunité cellulaire dans la Polyarthrite Rhumatoïde <i>Maria João Covas, Ligia A. Pinto J.A. Pereira da Silva, Rui M.M. Victorino</i>	187

Contents

	169
FOREWORD	
<i>Aurora Marques</i>	169
— Rheumatic Manifestations of Primary Biliary Cirrhosis <i>José Carlos Romeu, João Freitas, J.C. Teixeira da Costa, Margarida Rodrigues, M. do Rosário Vieira, Manuela Novais, Ivone Cravo, J.P. Freitas, Paula Campos, Gama Afonso, M. Viana Queiroz, Estela Monteiro</i>	169
— Effect of Substance P on cellular immunity in Rheumatoid Arthritis <i>Maria João Covas, Ligia A. Pinto, J.A. Pereira da Silva, Rui M.M. Victorino</i>	187

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: Aurora Marques. REDACTOR-CHEFE: Prof. M. Viana Queiroz.

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves 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.

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; instituições 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

Neste número da Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) são apresentados os trabalhos científicos galardoados com o Prémio Ciba-Geigy de Reumatologia da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) "Luís de Pap" — 1991. O primeiro classificado intitula-se "Manifestações Reumáticas da Cirrose Biliar Primária" e é da autoria dos Drs. José Carlos Romeu, João Freitas, J.C. Teixeira da Costa, Margarida Rodrigues, Maria Rosário Vieira, Manuela Novais, Ivone Cravo, J.P. Freitas, Paula Campos, Gama Afonso, M. Viana de Queiroz e Estela Monteiro.

O trabalho consiste num estudo prospectivo das Manifestações Reumáticas em 17 doentes com o diagnóstico de Cirrose Biliar Primária (CBP) seleccionados numa consulta de Gastroenterologia. Apesar do reduzido número de doentes (17), a estruturação do trabalho, a forma metódica e exaustiva do tratamento dos dados, a sua interdisciplinaridade e a chamada de atenção aos médicos para as manifestações clínicas e alterações laboratoriais de uma patologia que não é frequente, justificam a distinção concedida.

Apresenta uma boa sistematização das manifestações osteoarticulares da CBP, confirmando a existência nestes doentes, de manifestações clínicas extra-hepáticas e alterações imunológicas que frequentemente se associam às conectivites.

Foi atribuída menção honrosa ao trabalho intitulado "Estudo dos Efeitos do Neuropeptído Substância P nas Respostas de Imunidade Celular em Doentes com Artrite Reumatoide" da autoria dos Drs. Maria João Covas, Lúcia A. Pinto, J.A. Pereira da Silva e Rui M.M. Victorino. Trata-se de um trabalho de investigação numa área sensível e de indiscutível apreço de todos os Reumatologistas, da Patogénese da Artrite Reumatoide (AR). Como é conhecido os mecanismos patogénicos da AR são complexos e apesar dos avanços efectuados com o desenvolvimento da imunologia, eles continuam desconhecidos na sua essência.

É salientado o envolvimento do sistema nervoso na patogénese da AR, e a sua intervenção com o sistema imunitário. Foi confirmada a importância da substância P (SP) no fenómeno inflamatório e a sua acção imunomodulatória na AR, permitindo formular a possibilidade do envolvimento da SP na etiopatogénese da AR, pelo menos em alguns doentes ou em certas fases da doença.

É de incentivar o prosseguimento desta investigação, de nível internacional, visto que deste tipo de trabalhos depende a Reumatologia no futuro.

Para terminar quero lembrar que a ARP é o órgão oficial da Reumatologia Portuguesa; a qualidade e nível científico desta publicação é da responsabilidade dos especialistas e internos de Reumatologia. Só com o esforço de todos e em perfeita união a Reumatologia Portuguesa poderá enfrentar e vencer os obstáculos que tentam minimizá-la.

Lanço um apelo a todos os Reumatologistas, Jovens Internos, outros Especialistas Congregados na SPR e a colegas com formação profissional e científica que dirijam para a "Acta" os trabalhos científicos de Temática Reumatológica ou afim. Uma palavra ainda para os que apesar de solicitados, e com indiscutível capacidade científica não publicam, não difudem a sua experiência, certamente pelos seus muitos afazeres.

É essencial reactivar algumas secções da "Acta"; para além dos "Artigos Originais", "Revisões Clínicas", "Casos Clínicos" predominantes nos últimos números, os "Temas Básicos", "Temas Interdisciplinares", "Reumobiografias", "Vultos da Reumatologia", "Cartas do Leitor" e a "Crítica de Livros e Referatas" são importantes no órgão oficial da Reumatologia Portuguesa, sendo desejável que toquem todos os temas da Reumatologia, embora não possamos limitar ou reprimir a liberdade individual.

A viabilidade da "Acta" dependerá não só dos seus responsáveis (Director e Corpo Redactorial) mas sobretudo de todos os Reumatologistas.

Aurora Marques

REUMON-LOÇÃO

etofenamato
na vanguarda da
terapêutica
tópica

Aplicação em qualquer tipo de pele
Adaptação para massagens
Efeito refrescante e hidratante
Evolução em cosmética

Indicações

Reumatismos não articulares
Lumbago
Tendinite, epicondilite, miosites

Reumatismos Inflamatórios
Osteoartrose em fase activa
Artrite reumatóide
Espondilite anquilosante

Traumatologia

Contusões
Entorses
Luxações

Fisioterapia

Complementar de medidas fisioterápicas

Apresentação e Preço
REUMON-LOÇÃO
Frasco de 200 ml

	PVP	CMTD	Estado	Utente	CMTD
	2.782\$00	48\$81	1.391\$00	1.391\$00	24\$40

Comparticipado a 50%

Laboratórios **Bial**
Cap. Social 250.000.000\$00 - Matriculada na Cons. Reg. Com. Porto - N.º 7.364

A ARTROSE

não é uma fatalidade inevitável.

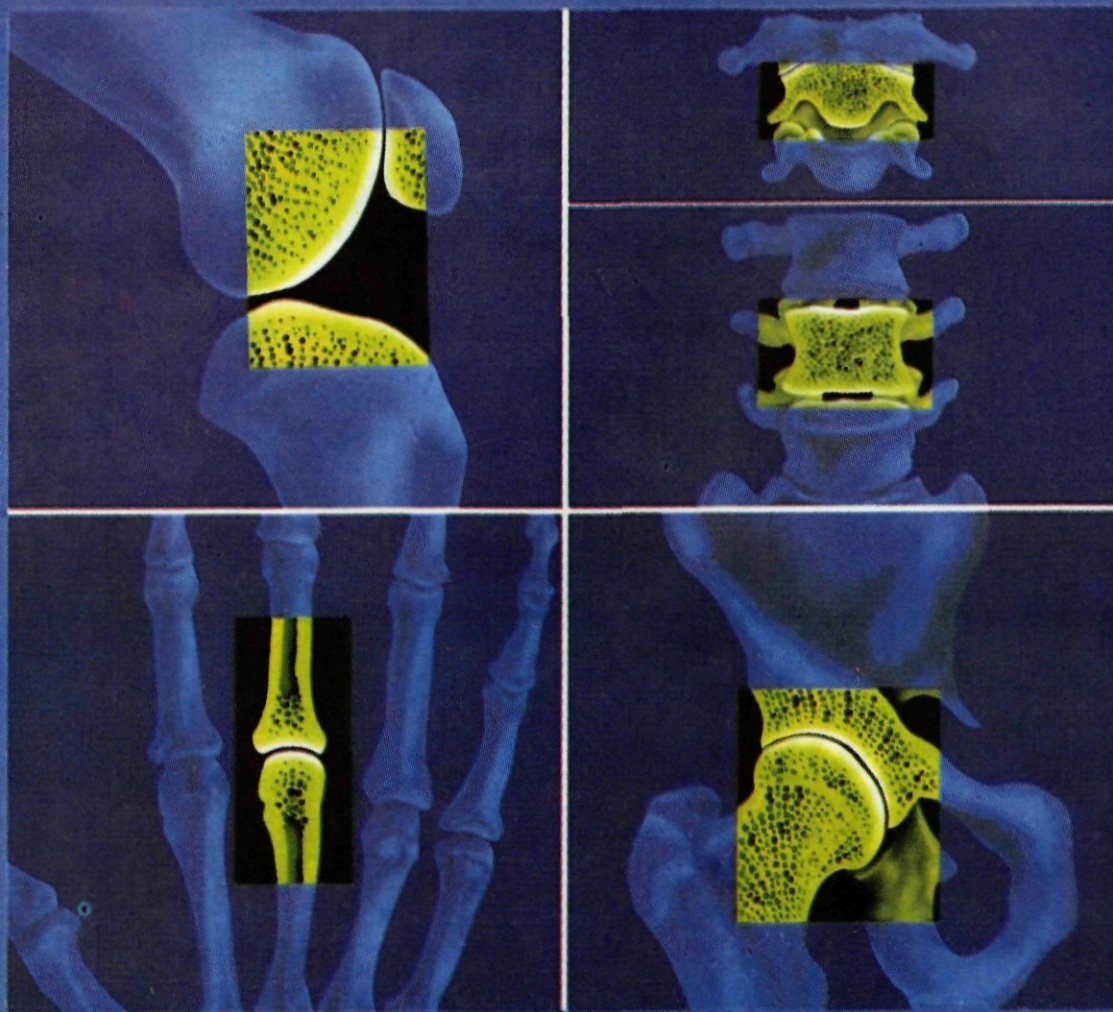
O seu diagnóstico e tratamento precoces são decisivos.

repara a cartilagem artrósica,* contrariando eficazmente a progressão da artrose.**

Rumalon®

GP-C

Complexo de Glicosaminoglicanos Péptidos



Rumalon®

Exerce uma acção determinante sobre a evolução da doença artrósica

* Altman e Howell, U.S.A.; Franchimont e col., Bélgica; Burckhardt e col., Austrália.

** Rejholec, Checoslováquia; Schacht, Suíça.

ROBAPHARM

ROBAPHARM

Rua D. João V, 27, 2.º D.
1200 LISBOA PORTUGAL
Tel. 387 01 93 - 387 21 94
387 24 76

Capital 500.000\$00
Registo n.º 31422
(C.R.C. - Lisboa)
N. I. P. C. 500233144



Só pode vender-se mediante receita médica

Apresentação e Preços:
Caixas com 6 ampolas de 2 ml

P.V.P. ESTADO UTENTE COMPART.

1244\$00 996\$00 248\$00 80%

MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

JOSÉ CARLOS ROMEU, JOÃO FREITAS, J.C. TEIXEIRA DA COSTA, MARGARIDA RODRIGUES, M.^a ROSARIO VIEIRA, MANUELA NOVAIS, IVONE CRAVO, J.P. FREITAS, PAULA CAMPOS, GAMA AFONSO, M. VIANA QUEIROZ, ESTELA MONTEIRO

RESUMO

Estudaram-se prospectivamente as manifestações reumáticas em 17 doentes com o diagnóstico de Cirrose Biliar Primária (CBP) seguidos em uma consulta de Gastroenterologia. A Síndrome de Sjogren (SS) foi diagnosticada em 59% (N=10) dos doentes. Manifestações da variante CREST da Esclerodermia observaram-se em 53% (N=9) dos casos. Num dos doentes foi estabelecido o diagnóstico de CREST dada a presença de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud e alterações da motilidade esofágica. Os outros 8 doentes apresentavam apenas 1 única das manifestações de CREST (6 com telangiectasias e 2 com fenómeno de Raynaud). Artralgias e/ou artrites periféricas, excluídas as atribuídas a Osteoartrose Primitiva, foram referenciadas em 41% (N=7) dos casos e caracterizaram-se por serem intermitentes, simétricas e não incapacitantes. Geodos e/ou erosões foram detectados em 5 doentes (29%), com localização preferencial nos ossos do carpo. Calcificações das entesis foram observadas em 82% (N=14) dos doentes, metade dos quais associavam outras calcificações periarticulares, não tendo sido possível avaliar a possibilidade da associação destas calcificações ectópicas com os suplementos em doses elevadas de Vitaminas A e D e de cálcio a que estava submetida a maioria dos doentes. No estudo laboratorial efectuado detectaram-se imunocomplexos circulantes em 59% dos doentes, factores reumatóides IgM em 25%, anticorpos anti-nucleares

Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV, Serviço de Medicina II, Serviço de Oftalmologia, Serviço de Dermatologia e Serviço de Radiologia do Hospital de Santa Maria e Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Martins — Lisboa.

em 29% e anticorpo anti-RNP em 19% dos casos. Os anticorpos anti-DNAds, anti-Sm, anti-SS-A e anti-SS-B não foram detectados em nenhum dos 16 doentes em que foram pesquisados.

Os resultados obtidos confirmam que nos doentes com CBP são comuns manifestações clínicas extra-hepáticas e alterações imunológicas que surgem frequentemente associadas às conectivites. A não detecção de anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B confirma os resultados obtidos por outros autores, os quais, conjugando esses dados com outros de natureza histopatológica, sugerem uma imunopatogenia da SS associada à CBP diferente da implicada na SS Primitiva.

ABSTRACT

Rheumatic Manifestations of Primary Biliary Cirrhosis

In 17 patients with the diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis (PBC) attending follow-up Gastroenterology, rheumatic manifestations were prospectively studied. The diagnosis of Sjogren's Syndrome was made in 59% (N=10) of the patients. Manifestations of CREST's variant of Scleroderma were seen in 53% (N=9) of the cases; the diagnosis of CREST was made by the presence of sclerodactily, Raynaud's phenomenon and esophageal motility dysfunction in one patient, having the other 8 patients only one of the criteria of CREST (6 had telangiectasia and 2 had Raynaud's phenomenon). Peripheral arthralgia and/or arthritis, excluded those caused by Primitive Osteoarthritis, were seen in 41% (N=7) of the cases, and were intermittent, symmetrical and non-incapacitating. Bone erosions and/or cysts were detected in 5 patients (29%), and were preferentially localized at carpal bones. Enthesis calcifications were observed in 82% (N=14) of the patients, and half of these patients had other periarticular calcifications as well; it was not possible to evaluate the possibility of establishing a relationship between these ectopic calcifications and high doses of Vitamine A and D and Calcium supplements given to the majority of the patients.

Circulating Immunocomplexes were detected in 59% of the patients, IgM Rheumatoid Factors in 25% anti-nuclear antibodies in 29% and anti-RNP antibody in 19% of the cases. Anti-DNAds, anti-SM, anti-SS-A and anti-SS-B antibodies were not detected in any of the 16 patients in whom they were searched.

Our results do confirm that in PBC patients, extra-hepatic clinical manifestations and immunologic disorders that frequently occur in association to connective diseases, are common. The fact that anti-SS-A and anti-SS-B antibodies were not detected, confirm the results of other authors who suggest, by means of considering these results in association to others of histopathology nature, a different SS related PBC immunopathogeny from the one implicated in Primitive SS.

INTRODUÇÃO

A Cirrose Biliar Primária (CBP) é uma colangite destrutiva crónica não

supurada de etiologia desconhecida (1,2) que tem sido descrita em associação com certas doenças auto-imunes com componente osteoarticular como a Síndrome de Sjogren (SS) (3,4), a variante CREST da Esclerodermia (5), a Artrite Reumatóide (AR), a Dermatomiosite (DM) e o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (6). A Osteomalácia e a Osteoporose constituem também problemas importantes nos doentes com CBP (7).

Com o objectivo de avaliar as manifestações reumáticas da CBP investigaram-se as alterações clínicas e laboratoriais habitualmente associadas às conectivites e às doenças ósseas metabólicas numa população de doentes com CBP.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 17 doentes com CBP (raça branca, 16 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com uma média de idades de $56,5 \pm 9,9$ anos e uma duração média da doença de $6,4 \text{ anos} \pm 4,0 \text{ anos}$) sucessivamente observados em uma consulta de Gastroenterologia entre Fevereiro de 1988 e Janeiro de 1989. Para o diagnóstico de CBP foi considerado necessário:

- a) a presença de manifestações clínicas compatíveis e alterações bioquímicas características (6);
- b) a detecção no soro de anticorpo anti-mitocondrial em título superior a 1/80;
- e
- c) histopatologia hepática sugestiva ou compatível (1,2,6).

Em todos os casos foi excluída obstrução biliar extra-hepática e a presença no soro de antigénio de superfície do vírus da hepatite B (Ag HBs). O método utilizado na pesquisa do anticorpo anti-mitocondrial foi o da imunofluorescência indirecta (IF) usando como substracto fígado e rim de rato e tiróide e estômago humanos (8).

Os doentes estudados foram submetidos a interrogatório e a exame clínico efectuados por reumatologista, que incluíram nomeadamente a avaliação de manifestações atribuíveis a xerofthalmia e a xerostomia, de alterações vasculares periféricas ou cutâneas, de manifestações osteoarticulares ou de outras manifestações clínicas extra-hepáticas. A investigação de eventual compromisso vascular periférico foi completada por capilaroscopia da prega cutânea periungueal (9), considerando-se anormais a presença de áreas avasculares e/ou mega-capilares.

Todos os doentes foram submetidos a observação oftalmológica, que incluiu o teste de Schirmer e exame com lâmpada de fenda após coloração com rosa de Bengala, e a cintigrafia sequencial das glândulas salivares (10). Para o diagnóstico da Síndrome de Sjogren (SS) considerou-se necessária a presença concomitante de:

- a) manifestações clínicas oculares e orais compatíveis;
- b) queratoconjuntivite seca (QCS) definida por teste de Schirmer com valores inferiores a 10mm aos 5 minutos e detecção no exame com lâmpada

de fenda, após coloração com rosa de Bengala, de conjuntivite seca e/ou queratite filiforme ou puntacta;

e

- c) cintigrafia sequencial das glândulas salivares anormal — graus II, III ou IV na escala de Schall (10).

A variante CREST foi definida pela presença de 2 ou mais das seguintes alterações: calcinose subcutânea, fenómeno de Raynaud, alterações da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias.

A avaliação laboratorial efectuada incluiu além dos exames de rotina: estudo da função hepática, da função renal, lipidograma, proteinograma, doseamento das imunoglobulinas séricas, calcemia, fosforemia, calciúria e hidroxiprolinúria de 24 horas, creatinaquinase, reacções de Coombs Directo e de VDRL, pesquisa de imunocomplexos circulantes (ICC), factores reumatóides da classe IgM (FRs IgM), anticorpos anti-nucleares (AAN), crioglobulinas séricas, anticoagulante lúpico, anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (DNAds), anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-centrómero e anti-RNP, complemento hemolítico total (CH50) e as fracções C3 e C4 séricas, e os antigénios das classes I e II do Sistema Major de Histocompatibilidade. Os valores da Calcemia foram corrigidos de acordo com a fórmula (11): Calcemia corrigida (mgs/dl) = calcemia determinada (mgs/dl) + (4-albuminemia em grs/dl). Na pesquisa dos FRs IgM utilizaram-se as reacções do Latex e de Waller-Rose (12). Os ICC foram pesquisados pelo método de fixação de CIq. O método utilizado na pesquisa de AAN foi a IF sobre fígado de rato (12). Os anticorpos anti-DNAds foram pesquisados por IF usando como substracto esfregaço de *Critidia Luciliae* (12). Os anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-SS-B foram pesquisados por contra-immunolectroferese sobre timo de vitela fetal e os anticorpos anti-SS-A e anti-centrómero por IF utilizando como substracto células Hepa2. Os antigénios das classes I e II do Sistema Major de Histocompatibilidade foram determinados pelo método da microlinfocitotoxicidade (12).

A avaliação dos doentes foi completada por um estudo radiológico osteoarticular que incluiu radiografias da coluna dorsal, lombar, bacia, punhos e mãos, joelhos, tíbio-társicas e pés, que foram avaliadas independentemente por 2 reumatologistas.

Na avaliação do risco relativo (RR) determinado por um dado antigénio do sistema Major de Histocompatibilidade utilizou-se a fórmula (12.a): $RR = \frac{axd}{bxc}$ em que *a* e *b* representam, respectivamente, o número de doentes com e sem aquele antigénio, e *d* e *c*, respectivamente, o número de controlos com e sem o mesmo antigénio. O grupo de controlo era constituído por uma população de 66 dadores saudáveis utilizada em um estudo prévio (12.b).

RESULTADOS

As principais manifestações clínicas e alterações laboratoriais dos 17 doentes com CBP encontram-se resumidas no Quadro I.

QUADRO I — RESUMO DAS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NOS 17 DOENTES COM CBP

	Estadio CBP	Manif. SS	CREST	Artralguas/ /Artrite	Geodos/ /Erosões	FRsIgM	ICC	AAN	a-RNP	AAC	a-SS-A a-SS-B	HLA
1. BP	IV	+	-	Poliartralguas	+	RAT+	+	1/40 mosq.	-	-	-	A9(23)B12B39 DR3DR7
2. TM	II	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	A1A2B8 DR2DR3
3. IT	I	+	T	-	-	-	-	-	-	-	-	A2A3B17B35 DR1DR3
4. CM	III	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A2A3B12B35 DR1DR7
5. PB	I	+	-	-	-	RAT+ WR 1/16	+	-	+	-	-	A2A9B8B35 DR1
6. GC		+	T	Poliartralguas R. matinal	+	-	-	-	-	-	-	A29B5(51)B14 DR3DR5
7. FM	II/III	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	A2A9B8B35 DR1
8. LF	III/IV	+	T	-	-	RAT+	+	1/40 mosq.	-	-	-	A1A2B8B35 DR2DR3
9. AM	IV	+	T	-	-	-	ND	1/40 mosq.	-	-	-	A2A3B14B40 DR1DR7
10. AF	IV	+	RLS	-	-	-	-	1/20 homog.	-	-	-	A1A9(23)B17B35
11. AS	II	-	-	Artralguas	+	-	+	-	+	+	-	A2A3B7B8 DR3
12. LM	IV	-	-	Artralguas	-	ND	ND	1/20	ND	ND	ND	ND
13. SP	I	-	T	Poliartrite Intermitente	+	-	-	-	-	-	-	A2A3B35 DR2DR5
14. IV	IV	-	R	Oligoartrite Intermitente R. matinal	-	-	-	-	-	-	-	A2A11B15B35 DR4DR5
15. TP	I	-	R	Oligoartrite Intermitente	+	-	-	-	-	-	-	A2A11B35B40 DR3
16. JB	III	-	T	-	-	RAT+	+	-	-	-	-	A2A10B5 DR3
17. ET	IV	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	A2A3B5 DR1DR7

FRsIgM -- Factores Reumatóides IgM

R -- Fenómeno de Raynaud

-- Ausente

ICC -- Imunocomplexos circulantes

T -- Telangiectasias

ND -- Não determinado

AAN -- Anticorpos anti-nucleares

E -- Dismotilidade esofágica

a-RNP -- Anticorpo anti-RNP

S -- Esclerodactilia

AAC -- Anticorpo anti-centrômero

RAT -- Reacção de fixação do latex

a-SS-A -- Anticorpo anti-SS-A

WR -- Reacção de Waaler-Rose

a-SS-B -- Anticorpo anti-SS-B

+ -- Presente

1. Síndrome de Sjögren

As manifestações clínicas oculares e orais compatíveis com a SS foram referidas em 82% (N=14), a QCS foi detectada em 65% (N=11) e a cintigrafia das glândulas salivares revelou-se alterada em 71% (N=12) dos casos estudados. Contudo, o diagnóstico de SS só foi estabelecido em 59% (N=10) dos doentes.

Em nenhum caso as queixas "secas" oculares ou orais constituíram o motivo de investigação conducente ao diagnóstico de CBP. Nos 10 doentes com SS os primeiros sintomas "secos" foram referidos como anteriores ao início da doença hepática em 2 casos e como simultâneos ou posteriores ao daquela por 5 doentes. Nos restantes 3 casos não foi possível precisar o início da sintomatologia ocular ou oral.

2. Variante CREST

Uma ou mais manifestações da variante CREST da Esclerodermia foram referenciadas em 9 doentes (53%). Em um caso (6%) foi estabelecido o diagnóstico de CREST dada a associação de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud e alterações da motilidade esofágica. Os outros 8 doentes apresentavam apenas uma única daquelas manifestações (6 com telangiectasias e 2 com fenómeno de Raynaud). Excluídos os doentes com a presença isolada de telangiectasias as manifestações da Síndrome CREST verificaram-se em 3 casos (18%).

A capilaroscopia da prega cutânea periungueal foi efectuada em 14 dos 17 doentes estudados. Foi considerada anormal (área avascular e/ou mega-capilares) em 3 casos, normal em 10 e inconclusiva, por não visualização por hiperpigmentação, em um. Dos 3 casos em que se revelou anormal, 2 pertenciam ao grupo de 8 doentes sem manifestações clínicas de CREST e o terceiro a um grupo de 6 doentes submetidos a capilaroscopia e com pelo menos uma daquelas manifestações (no caso, a presença isolada de telangiectasias). No único doente em que se verificou a associação de áreas avasculares com mega-capilares não se referiu qualquer manifestação de CREST.

3. Padrão radiológico de fibrose pulmonar, SS e CREST

O estudo radiológico do tórax revelou um padrão intersticial reticulo-micronodular compatível com fibrose pulmonar difusa em 3 casos. Um destes correspondia ao caso com o diagnóstico de CREST e, concomitantemente, de SS, o segundo a uma doente com fenómeno de Raynaud isolado (sem outras manifestações de CREST nem SS associada) e o último caso não apresentava nem SS nem qualquer manifestação de CREST.

4. Manifestações clínicas e radiológicas de compromisso articular periférico.

Manifestações articulares periféricas do tipo artralguas ou artrite, excluídas

as atribuídas a Osteoartrose Primitiva (6 casos), foram referidas em 7 doentes (41%). Caracterizaram-se por uma evolução intermitente, auto-limitada, com períodos sintomáticos de alguns dias até 3 semanas na grande maioria dos casos (86%), por um compromisso simétrico (em 71% dos doentes) e poliarticular (também em 71% dos casos) e pelo seu carácter não incapacitante. As articulações atingidas, por ordem decrescente de frequência, foram os joelhos (em 5 casos), as tíbio-társicas (TTs) e as interfalângicas proximais (IFPs) das mãos (em 4 casos cada), os cotovelos e as interfalângicas distais (IFDs) das mãos (em 3 casos cada), as coxo-femorais, os punhos e as metacarpo-falângicas (MCFs) (2 vezes cada) e as interfalângicas dos dedos dos pés (uma vez).

As artrites foram detectadas em 3 doentes (18%), comprometendo um joelho e uma articulação IFP da mão em um caso, as IFDs das mãos em outro e os punhos, as MCFs e as IFPs e IFDs das mãos no terceiro. Em todos estes três casos a evolução foi intermitente.

Rigidez matinal superior a 30 minutos foi referida por 2 doentes (um com poliartralgias e o outro com oligoartrite).

Tal como se verificou para as manifestações “secas” da SS, em nenhum dos casos foram as manifestações articulares que conduziram ao diagnóstico, ou à investigação, de CBP. Nos 7 doentes com compromisso articular periférico, o início das manifestações osteoarticulares, em relação ao das manifestações clínicas e/ou à detecção de alterações analíticas que levaram ao diagnóstico de CBP, foi anterior em 2 casos, simultâneo ou posterior em 4 e impossível de determinar em um doente.

Geodos e/ou erosões foram detectados em 5 doentes (29%), com uma localização preferencial aos ossos do carpo (3 casos). As outras localizações, surgindo uma vez cada, foram a apófise estilóide do cúbito, a cabeça do 4.º metacarpico, a cabeça do 5.º metatársico e epífises distais de falanges dos dedos da mão — Figuras 1,2 e 3. Dos 5 casos com geodos ou erosões, dois correspondiam à presença de artrite (joelho e IFP de dedo da mão em um doente, punhos, MCFs e IFPs e IFDs no outro).

5. Avaliação clínica, laboratorial e radiológica de doença óssea metabólica

Não se observou nenhum caso com manifestações clínico-laboratoriais ou radiológicas compatíveis com osteomalácia, assim como não se detectou qualquer alteração no estudo bioquímico do metabolismo fosfo-cálcico (calce-mia, fosforemia, calciúria e hidroxiprolinúria nas 24 horas). No estudo radiológico efectuado não se detectaram nem deformações ou fracturas vertebrais ou outras imagens sugestivas de osteoporose.

Catorze dos 17 doentes estudados estavam submetidos, por períodos variáveis, a suplementos semanais de uma associação de Vitamina A com 25-hidroxivitamina D3 (respectivamente, 50000 UI e 200000 UI) e diários de cálcio (1 a 1,5 grs).



Fig. 1 — Geodos nos ossos do carpo (caso 6 - GC)

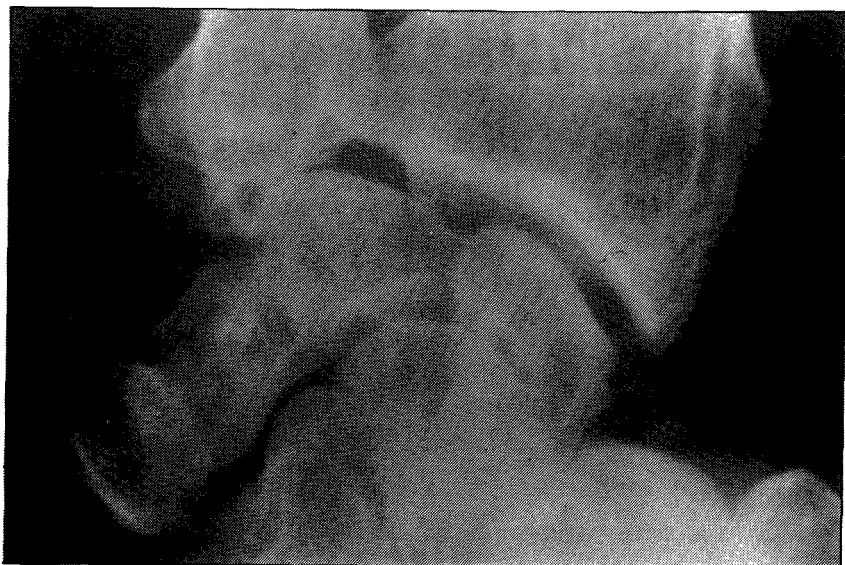


Fig. 2 — Geodos na apófise estilóide do cúbito (caso 11 - AS)

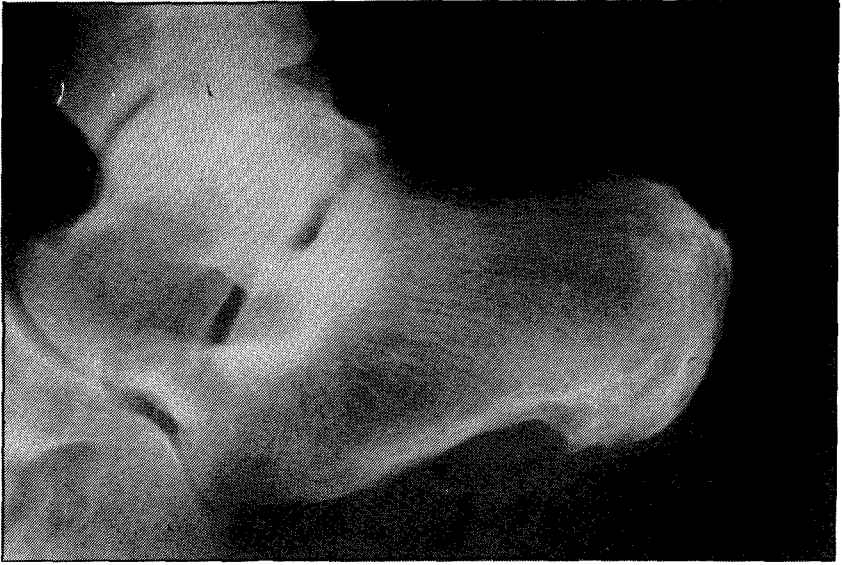


Fig. 3 — Erosões na cabeça do 5.º metatársico (caso 11 - AS)

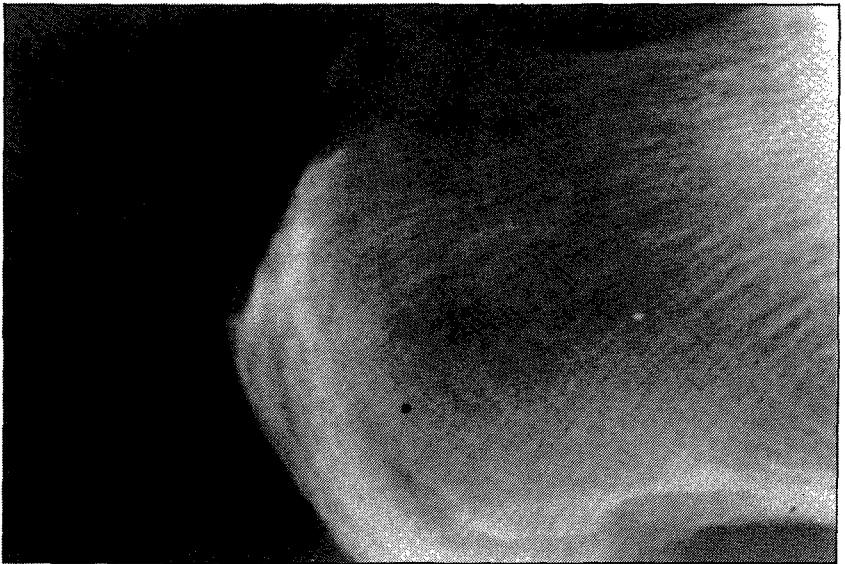
6. Calcificações das entesis

As alterações mais frequentemente observadas no estudo radiológico efectuado foram as calcificações a nível de entesis, verificadas em 14 doentes (82%). Estas calcificações das entesis localizaram-se preferencialmente à inserção calcaniana do tendão aquiliano, observada em 13 doentes, sendo em 7 bilaterais. As outras localizações observadas foram a inserção calcaniana da aponevrose plantar (3 casos), a inserção ilíaca do ligamento íleo-lombar (2 casos) e a inserção rotuliana do tendão homónimo e de entesis no grande trocanter do fémur (1 vez cada) — Figuras 4 e 5. Em 7 casos associavam-se outras calcificações peri-articulares observadas a nível das IFDs das mãos (3 doentes), anca e IFP da mão (em 1 doente cada).

Doze dos 14 doentes com as calcificações das entesis, e 6 daqueles 7 casos que associavam outras calcificações peri-articulares, integravam o grupo de doentes submetidos aos suplementos em Vitaminas A e D e cálcio anteriormente referidos.



A



B

Fig. 4 — Calcificações das entesis (caso 6 - GC):

A - Tendão de Aquiles e aponevrose plantar;

B - Pormenor de calcificação de Tendão de Aquiles;

7. Associações entre SS, CREST, compromisso articular e alterações laboratoriais.

Os principais resultados estão discriminados no Quadro I.

Não se verificou uma associação entre a SS e a presença de artralguas ou

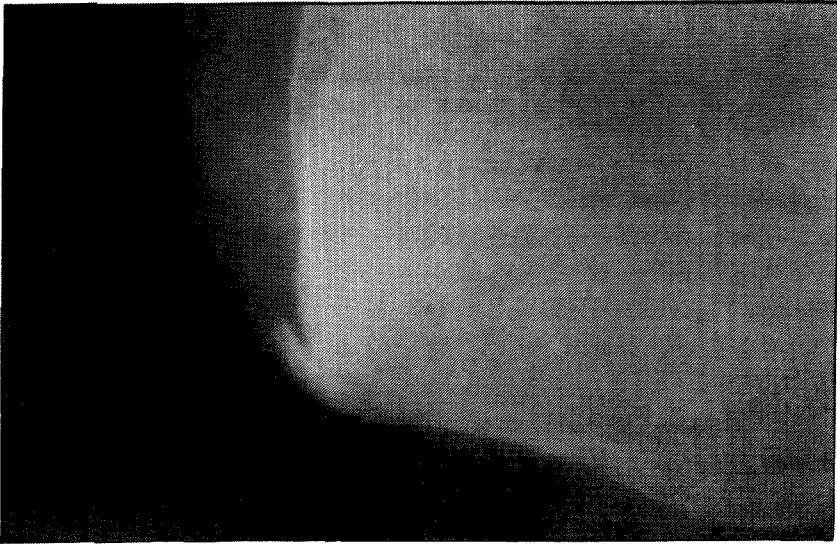


Fig. 5 — Pormenor de calcificação de inserção de Tendão de Aquiles (caso 4 - CM)

artrites. A SS foi observada em 2 dos 7 casos com compromisso articular periférico e em 8 dos 10 doentes sem aquelas manifestações.

O pequeno número de casos com manifestações de CREST (2 com fenómeno de Raynaud e 1 com o diagnóstico de CREST) não permitiu avaliar a possibilidade de associação destas manifestações quer com a presença de artralguas ou artrites quer com SS. A SS foi diagnosticada, como já referido, no único caso de CREST, não tendo sido observado nos 2 doentes com fenómeno de Raynaud.

Não se verificou qualquer correlação entre a presença de hipercolesterolemia e o compromisso articular periférico. A hipercolesterolemia foi detectada em 2 dos 7 casos com artralguas/artrite e em metade (5) dos doentes sem manifestações articulares.

Igualmente, a presença de imunocomplexos circulantes, em 2 dos 7 casos com artralguas/artrite e em 6 dos 9 doentes sem aquelas manifestações, não se pode correlacionar com o compromisso articular periférico. Em nenhum dos casos de artrite se detectaram imunocomplexos circulantes.

A conjugação dos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos não permitiu outros diagnósticos, designadamente de AR, LES ou Doença Mista do Tecido Conjuntivo, para além dos já anteriormente referidos (SS e CREST).

Dos 7 casos com compromisso articular periférico, os FRsIgM e os AAN foram detectados, respectivamente, em 1 e 2 doentes. Apenas 1 dos doentes com erosões apresentava FRs (e concomitantemente AAN) detectáveis no soro. Nenhum dos doentes com anticorpo anti-RNP no soro apresentava manifestações de CREST. O único doente em que se detectou o anticorpo anti-centrómero não apresentava, à data da realização do estudo, qualquer manifestação da Síndrome CREST. Em todos os casos com SS se verificou a ausência de anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B.

8. Correlações com a tipagem HLA

No Quadro I apresentam-se os antigénios das Classes I e II do Sistema Major da Histocompatibilidade determinados em 16 doentes.

No grupo estudado, o risco relativo (RR) revelou-se aumentado com os antigénios HLA-B35 (RR=4,5), A3 (RR=4,3), A2 (RR=3,8), B40 (RR=2,3) e B8 (RR=2,1).

QUADRO II — PRINCIPAIS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA CBP

	N.º de casos Detectados	N.º de casos Estudados	%
VS>30 mm	14	17	82
Hipergamaglobulinemia	16	17	94
IgM>280 mgs/dl	12	16	75
ICC	8	15	53
FRs IgM	4	16	25
C3>120 mgs/ml	11	15	73
Ac. antinucleares	5	17	29
Ac. anti-RNP	3	16	19
Ac. anti-centrômero	1	16	6
Ac. anti-Sm	0	16	
Ac. anti-DNAs	0	16	
Ac. anti-SS-A	0	16	
Ac. anti-SS-B	0	16	

VS - Velocidade de sedimentação eritrocitária
> - superior a

Ac. - anticorpo

nos processos de desmineralização óssea

OSSOPAN®

Complexo de Osseína - Hidroxiapatite (COH)

OSSOPAN®

absorção



absorção e retenção

Composição: 1 dragaia contém: complexo de Osseína - Hidroxiapatite (COH) 200mg, correspondente a 42,8mg de cálcio e 19,8mg de fósforo, 54mg de colagénio, 16mg de outras proteínas. 1g de pó contém: complexo de Osseína - Hidroxiapatite (COH) 820mg, correspondente a 175,5mg de cálcio, 81,2mg de fósforo, 221,4mg de colagénio, 65,6mg de outras proteínas. **Indicações:** Défice mineral da gestação, lombalgia, onicorrexe, alopecia. Crianças distróficas, atraso no crescimento e peso do lactente e da criança. Fracturas e osteopatias relacionadas, atraso da consolidação óssea, pseudo-artrose, osteoporose, transtornos do metabolismo mineral. **Posologia:** Dragaia: 2 dragaia, 3 vezes por dia, antes das refeições. Pó: Meia medida (aprox. 3g) ou 1-2 colheres de chá por dia, bem misturado nas papas ou legumes.

APRESENTAÇÃO	FVP	ESTADO	UTENTE	COMP.
Caixas com 20 drag.	185\$00	93\$00	92\$00	50%
Caixas com 60 drag.	471\$00	236\$00	235\$00	50%
Frascos c/ 50g de pó	954\$00	477\$00	477\$00	50%


Só pode vender-se mediante receita médica

Robapharm Portuguesa, Lda.

Rua D. João V, 27-2.º Dt.º
1200 Lisboa — Tels. 387 01 93/21 94/24 76

Capital Social 500.000\$00 - Registo N.º 31422 (C.R.C. Lisboa) - N.I.P.C. 500233144

ROBAPHARM
ROBAPHARM



nas
situações
reumáticas e
inflamatórias
agudas ou
crónicas

Rantudil90

Retard
Acemetacina

**acção
rápida**

**eficácia
assegurada**

**tolerabilidade
comprovada**

Apresentação
Rantudil 90 Retard
Cx. 30 cápsulas

Preços

PVP	CMTD	Estado	Utente	CMTD
3.647\$00	121\$57	2.918\$00	729\$00	24\$30

comparticipado a 80%

Laboratórios **Bial**

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que muitas das manifestações clínicas e das alterações laboratoriais comuns às conectivites são frequentes nos doentes com CBP.

A SS foi detectada em 59% dos casos. A prevalência de SS observada em outras séries de doentes com CBP varia entre os 52% e os 72% (3,13,14). As diferenças observadas poderão reflectir critérios distintos de diagnóstico de SS. As percentagens mais elevadas de 72% (3) e de 66% (14) traduzem a presença de QCS, enquanto que, quando considerado necessário para o diagnóstico de SS a presença adicional de xerostomia demonstrada por diminuição do débito salivar, a percentagem verificada é de 52% (13). No nosso estudo, a QCS foi detectada em 65% dos 17 casos investigados.

A cintigrafia sequencial das glândulas salivares, utilizando a metodologia e a classificação propostas por Schall (10) revelou alterações em 71% dos doentes da nossa série. Constitui um método com valor diagnóstico na SS, cujos resultados têm demonstrado uma boa correlação com os débitos salivares estimulados (10,15) e com o grau de infiltração linfocitária na biópsia labial.

As queixas "secas" não constituíram, em nenhum dos casos, as manifestações conducentes ao diagnóstico de CBP. Nas séries de doentes com CBP apresentadas por S. Sherlock (6) e E. Christensen (16) apenas em 1% daqueles doentes o diagnóstico surgiu em consequência de investigação de Síndrome "sicca". A possibilidade do diagnóstico de CBP, ou de outro tipo de compromisso hepático (17), com todas as suas implicações prognósticas e terapêuticas, justifica que a pesquisa do anticorpo anti-mitocondrial e a avaliação da função hepática façam parte da investigação do doente com SS.

As manifestações incluídas na variante CREST da Esclerodermia foram frequentemente encontradas no nosso grupo. Contudo, na maior parte dos casos (N=6) tratava-se de telangiectasias cujo aparecimento pode ser atribuído exclusivamente à doença hepática crónica. Seguiu-se-lhe o fenómeno de Raynaud, presente em 3 doentes, que se associou em um destes casos com esclerodactilia e dismotilidade esofágica permitindo o diagnóstico de CREST. Assim, excluídos os casos de presença isolada de telangiectasias, as manifestações de CREST verificaram-se em 18% dos doentes estudados. Esta percentagem é sobreponível à verificada pela maioria dos outros trabalhos não incluindo, como no nosso, os casos com presença isolada de telangiectasias (14,18-20). A prevalência mais elevada, das ordem dos 31%, observada por Modena (21) dever-se-á ao facto de incluir, ao contrário da nossa série e das acima referidas (14,18-20), doentes seguidos em consulta de Reumatologia.

O diagnóstico de CREST, estabelecido em 1 (6%) dos nossos 17 casos, tem sido referido entre 3% e 15% dos doentes com CBP (6,14,18-22).

O pequeno número de casos com manifestações da Síndrome CREST que foi submetido a capilaroscopia não nos permitiu estabelecer uma correlação entre os achados daquele exame e a presença daquelas manifestações. Não encontramos na literatura referências a resultados da aplicação sistemática de capilaroscopia no estudo de doentes com CBP. A presença concomitante de áreas avasculares e mega-capilares associa-se, como verificaram outros autores (23), a uma maior probabilidade de evolução para CREST. No único caso em

que observámos a concomitância daquelas alterações capilaroscópicas não estavam presentes, à data do estudo, qualquer manifestação de CREST.

Um padrão radiológico compatível com fibrose pulmonar, observado em 3 dos nossos casos, um dos quais com CREST e SS e o outro com fenómeno de Raynaud isolado, tem sido referido como manifestação radiológica do compromisso pulmonar quer da Esclerose Sistémica quer da SS (17, 24-26).

A presença de manifestações articulares periféricas nos doentes com CBP levou alguns autores a considerar a existência de uma artropatia inflamatória específica da CBP, que designaram por "artrite da CBP", e que caracterizaram como uma poliartrite, geralmente de início posterior ao diagnóstico de CBP, atingindo preferencialmente as articulações interfalângicas das mãos, punhos, tornozelos e joelhos, intermitente, não deformante nem erosiva, com rigidez matinal de duração variável em menos de metade dos casos e com extensão e actividade não relacionáveis com o estágio da doença hepática (14). A artrite, identificada em 18% dos doentes que estudámos, é referida como surgindo entre 5% e 42% dos doentes com CBP (14,18,27,28). A AR, não diagnosticada em nenhum dos casos do presente estudo, tem sido observada em outras séries de doentes com CBP em percentagem variando entre os 2% e os 17% (3,6,14,21,22,27-29). Pensamos que diferentes metodologias na selecção dos doentes incluídos, nos estudos, designadamente se seleccionados ou não em consultas de Reumatologia, explicarão, pelo menos em parte, estas variações.

As características do compromisso articular periférico determinadas no nosso trabalho, nomeadamente o seu carácter auto-limitado, intermitente e não incapacitante, assim como as articulações atingidas, são sobreponíveis às anteriormente referidas por Culp (14) como artropatia associada à CBP. Tal como observado por Growe (27), não encontramos correlação entre a presença de artralhas ou artrite e o diagnóstico de SS. Não verificámos igualmente uma associação, sugerida por aquele mesmo autor, entre a presença de imunocomplexos circulantes e o compromisso articular periférico, designadamente nas formas mais graves de artrite. Também não foi encontrada nenhuma correlação entre hipercolesterolemia e artropatia (18,29).

Geodos ou erosões, identificados em 5 doentes (29%), têm sido referidos em outros estudos incidindo em casos de CBP, mesmo na ausência de AR (18,27,28).

Em nenhum dos nossos casos se observou um quadro clínico-laboratorial ou radiológico sugestivo de osteomalácia. A este facto poderá não ser estranho a prescrição de suplementos de vitamina D na maioria dos casos estudados. Embora a osteomalácia ocorra em doentes com CBP e a sua importância tenha sido salientada por alguns, trabalhos posteriores (30,31,33) englobando estudos histomorfométricos, mostram que a osteoporose é mais frequente e clinicamente mais importante.

As calcificações das entesis, com localização preferencial ao tendão de Aquiles, que constituíram a alteração mais frequente do estudo radiológico efectuado, não têm sido referidas em outros trabalhos. Pensamos que, a confirmar-se uma frequência aumentada de calcificações nas entesis em doentes com CBP, a sua não referência em outros estudos poderá resultar da não inclusão de uma avaliação radiológica sistematizada como a efectuada por nós. Não nos foi possível avaliar a possibilidade de associação destas calcifica-

ções ectópicas com os suplementos vitamínicos A e D e de cálcio a que estava submetida a maioria dos doentes, dado que era muito variável a duração daquela suplementação e pequeno o número de casos estudados.

A frequência das alterações imunológicas detectadas neste estudo está de acordo com uma etiopatogenia mediada pelo sistema imunitário como é reconhecida para a CBP (7).

O anticorpo anti-mitocondrial, que foi detectado em todos os nossos casos dado ter constituído critério necessário para o diagnóstico, surge em mais de 90% dos doentes incluídos em diferentes séries (3,4,6,13,14,18,21). O resultado obtido de 75% de casos com elevação sérica de IgM é sobreponível ao citado pela maioria dos autores, que apresentam percentagens variando entre 67% e 100% (3,4,6,13,14,22). Os imunocomplexos circulantes, detectados em 53% dos casos que estudámos, têm sido por alguns autores (21,27,34,35) considerados como implicados na patogenia da CBP, o que não é aceite por outros (36). A utilização de diferentes técnicas de pesquisa de imunocomplexos circulantes dificulta a comparação dos resultados dos diferentes estudos.

A elevação de C3, verificada em 73% dos doentes estudados, foi observada em outros trabalhos e interpretada como dependente da colestase (37-39).

Os factores reumatóides IgM têm sido detectados entre 24% e 64% dos doentes com CBP, geralmente em baixos títulos (3,13,21,29). Na presente série foram encontrados no soro de 25% dos doentes. Os anticorpos anti-nucleares, detectados em 29% dos doentes, têm sido referidos, utilizando o mesmo método de pesquisa, isto é, imunofluorescência usando como substracto fígado de rato, entre 15% e 47% dos doentes (3,21,40).

O anticorpo anti-centrómero, encontrado em apenas um dos casos, tem sido identificado entre 9% e 33% dos doentes estudados por diferentes autores (19,20,21,40,41). De grande importância é o facto de se verificar que este anticorpo anti-centrómero se associa, também na CBP, ao CREST, constituindo um marcador de possível evolução para este (19,20,21,41,42). O anticorpo anti-RNP, encontrado em 3 (19%) dos doentes, foi observado em 33% dos casos estudados por Konikoff (43).

Os anticorpos anti-DNAs e anti-Sm, com marcada especificidade para o LES (44), não foram detectados em nenhum dos doentes, tal como em outros estudos em que se procedeu à sua pesquisa (19,43).

Não se detectaram anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B em nenhum dos casos de CBP incluindo aqueles com SS. Estes resultados estão de acordo com estudos recentes em que a frequência destes anticorpos nos doentes com CBP é significativamente menor que a observada na SS Primitiva (45). Estes dados, assim como o facto de a sialadenite focal, característica da SS Primitiva (46) mas também comum à CBP, apresentar nesta última a particularidade de significativos depósitos de IgM, levam os seus autores (45) a sugerir que os mecanismos imunitários responsáveis pela sialadenite na CBP poderão ser diferentes daqueles implicados na SS Primitiva.

A determinação dos antígenos da Classe I e II do Sistema Major de Histocompatibilidade mostrou uma associação da CBP com o HLA-Bw35, já anteriormente referida (21).

A prevalência aumentada dos antígenos B8 e DR3 tem sido atribuída à coincidência de CBP e outras doenças auto-imunes associadas a estes antígenos (21).

Trabalhos mais recentes (21a) mostram um RR de 9 aos indivíduos portadores de DR8, que não foi pesquisado na nossa série por o anticorpo não estar disponível.

Em conclusão, este estudo confirma que nos doentes com CBP são frequentes as manifestações extra-hepáticas comuns às conectivites, tais como a SS, as manifestações osteoarticulares e as da Síndrome CREST, e que as alterações imunológicas, que se associam a patologia mediada pelo sistema imunitário, são comumente observadas nestes doentes. Os nossos resultados confirmam ainda os obtidos por outros autores que, conjugando a ausência de anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B com dados histopatológicos, sugerem um mecanismo imunitário para a SS associada à CBP diferente do implicado na SS Primitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. SHERLOCK S: Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology* 37:574, 1959.
2. RUBIN E, SCHAFFNER F, POPPER M: Primary biliary cirrhosis — chronic nonsuppurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.* 46:387, 1965.
3. GOLDING P, BOWN R, MASON A, TAYLOR E: "Sicca Complex" in liver disease. *Br. Med. J.* 4:340, 1970.
4. ALARCÓN-SEGÓVIA D, DIAZ-JOUANEU E, FISHBEIN E: Features of Sjogren syndrome in primary biliary cirrhosis. *Am. Intern. Med.* 79:31, 1973.
5. REYNOLDS T, DENISON E, FRANKL H, LIEBERMAN F, PETERS R: Primary biliary cirrhosis with Scleroderma, Raynaud's phenomenon and Telangiectasia — new syndrome. *Am. J. Med.* 50:302, 1971.
6. SHERLOCK S, SCHEUR P: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 289: 674, 1973.
7. KAPLAN M: Primary biliary cirrhosis. *N. Eng. J. Med.* 316:521, 1987.
8. ROIT I, DONIACH D: Immunofluorescent tests for the detection of autoantibodies. *World Organization* p.1. 1969.
9. MARICA H., LEROY E: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by wide-field microscopy. *Arthritis Rheum.* 16:619, 1973.
10. SCHALL G, ANDERSON L, WOLF R, HERDT J, TARPLEY T, CUMMINGS N, ZEIGER L, TALAL N: Xerostomia in Sjogren's Syndrome. Evolution by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 216:2109, 1971.
11. CANAS DA SILVA J: Balanço fosfo-cálcico. Em *Semiologia Reumatológica*. Ed. M. Viana de Queiroz e col. pgs. 97-105, Lisboa, 1988.
12. COHEN A.S: *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases*. 3th Ed. Grune & Stratton, Inc. 1985.
- 12.a. WINCHESTER R., KUNKEL H.: The Human Ia System: disease association. *Advances in immunology* 28:264-291, 1979.
- 12.b. VIANA DE QUEIROZ M.: *Artrite Reumatóide. Contribuição para o estudo da sua etiopatogenia e clínica*. Ed. M. Viana de Queiroz, Lisboa, 1983.

Vioartril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

**CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM**

DELTA
LABORATÓRIOS MASSAMÁ - QUELUZ

ROTTA RESEARCH

Apresentação:

	PVP	ESTADO	UTENTE
20 cáps.	794\$00	635\$00	159\$00
60 cáps.	1.944\$00	1.555\$00	389\$00
Injectável 5 x 2ml	1.142\$00	914\$00	228\$00
Duo — (20 + 5)	1.884\$00	1.507\$00	377\$00

NOVO
AINDA

Calibral^{tenoxicam}®

Liberdade no Movimento 365 dias

TOMA ÚNICA DIÁRIA

**SEM NECESSIDADE DE INTERRUPÇÃO NOS TRATAMENTOS
A LONGO PRAZO**

**SEM NECESSIDADE DE AJUSTAR A DOSE EM DOENTES
HEPÁTICOS, RENAIIS E IDOSOS**

SEM FENÓMENOS DE ACUMULAÇÃO OU SOBREDOSAGEM

	P.V.P.	EST.	UTN.
10 comp.	942\$00	754\$00	188\$00
50 comp.	3.533\$00	2.827\$00	706\$00
C.M.T.D.	70\$66	56\$54	14\$12
10 sup.	902\$00	722\$00	180\$00
C.M.T.D.	90\$20	72\$20	18\$00

POSOLOGIA: 1 comprimido (20 mg) ou 1 supositório (20 mg) uma vez por dia sempre à mesma hora.

APRESENTAÇÃO: Embalagens de 10 e 50 comprimidos ranhurados.
Embalagens de 10 supositórios.

Esclarecimentos mais detalhados são fornecidos pelo Dep. de Informação Médica (Tel.: 893522)

Firma importadora: **QUIMIFAR, LDA.** - Av. E.U.A., 51, 4.º
1700 LISBOA

Firma preparadora: Kali-Chemie Pharma GmbH Hannover
Alemanha

Licença de:

KALICHEMIE

13. GOLDING P, SMITH M, WILLIAMS R: Multisystem involvement in chronic liver disease. *Am. J. Med.*: 55:772, 1973.
14. CULP K, FLEMING C, DUFFY J, BALDUS W, DICKSON E: Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis, *Mayo Clin. Proc.* 57:365, 1982.
15. DANIELS T, POWELL M, SYLVESTER R, TALAL N: An evaluation of salivary scintigraphy in Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 22:809, 1979.
16. CHRISTENSEN E, CROWE J, DONIACH D, POPPER H, RANEK L, RODÉS J, TYGSTRUP N, WILLIAMS R: Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology*: 78:236, 1980.
17. TEIXEIRA DA COSTA J., CARMO SOUSA M, COSTA E SILVA M, GOMES DA COSTA M, ODETE ALMEIDA M, PRUDÊNCIO A, COUTO A, LOPES M, SOUSA RAMALHO P, VIANA DE QUEIROZ M: Síndrome de Sjogren Primitivo. *Acta Reuma Port.* X (4): 185, 1985.
18. CLARKE A, GALBRAITH R, HAMILTON E, WILLIAMS R: Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. *Ann. Rheum. Dis.* 37:42, 1978.
19. MAKINEN D, FRITZLER M, DAVIS P, SHERLOCK S: Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.* 26:914, 1983.
20. BERNSTEIN R, CALLENDER M, NEUBERGER J, HUGHES G, WILLIAMS R: Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. *Ann. Rheum. Dis.* 41:612, 1982.
21. MODENA V, MARENGO C, AMOROSO A, ROSINA F, CONSTANTINI P, BELLANDO P, COPPO R, RIZETTO M: Primary biliary cirrhosis and rheumatic diseases: clinical, immunological and immunogenetical study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 4:129, 1986.
22. GORES G.J., MOORE S.B., FISHER L.D., POWELL F.C., DICKSON E.R.: Primary Biliary cirrhosis: Associations with class II Major Histocompatibility Complex Antigens *Hepatology* 7:889, 1987.
23. JAMES O, MACKLON A, WATSON A: Primary biliary cirrhosis — a revised clinical spectrum. *Lancet* 1:1278, 1981.
24. MARICA H.R., LEROY E.C., D'ANGELO W, MEDSGER T.A. JR., RODNAN G.P., SHARP J.C., WOLFE J.F.: Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in Scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 23:183, 1980.
25. HUNNINGHAKE G, FAUCI A: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.* 179:471, 1979.
26. LEROY E.: Scleroderma (systemic sclerosis). In *Textbook of Rheumatology*, 2nd ed. Ed. Kelly W et al. W.B. Saunders Company, 1985.
27. TEIXEIRA DA COSTA J., MIRANDA ROSA C., ROMEU J.C., VIANA QUEIROZ M.: Esclerose Sistémica — Revisão da Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria nos últimos 10 anos. *Acta Reuma. Port.* XIII (4): 197, 1988.
28. CROWE J., MALLOY M., WELLS I., THOMPSON B., HOLBOROW E., HAMILTON E., WILLIAMS R.: Increased C1q binding and arthritis in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 21:418, 1980.
29. CHILD D., MATHEWS J., THOMPSON R.: Arthritis and primary biliary cirrhosis. *B. Med. J.* 2:557, 1987.
30. MILLS P., MACSWEEN R., WATKINSON G.: Arthritis and primary biliary cirrhosis. *B. Med. J.* 2:1229, 1977.
31. REED J., MEREDITH S., NEMCHAUSKY B., ROSENBERG I., BOYER J.: Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hidroxyvitamin D. *Gastroenterology* 78:512, 1980.
32. MATLOFF D., KAPLAN M., NEER R., GOLDEBERG M., BITMAN W., WOLFE H.:

- Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 83:97, 1982.
33. HERLONG H., RECKER R., MADDREY W.: Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 83:103, 1982.
 34. HODGSON S., DICKSON E., WAGNER H., JOHNSON K., MANN K., RIGGS B.: Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann. Internal. Med.* 103:855, 1985.
 35. THOMAS H., POTTER B., SHERLOCK S.: Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease? *Lancet* II:1261, 1977.
 36. PENNER E.: Demonstration of immune complexes containing the Ribonucleoprotein antigen Ro in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 90:724, 1986.
 37. GOLDBERG M., KAPLAN M., MITAMURA T., ANDERSON K., MATLOFF D., PINN V., AGNELLO V.: Evidence against an immune complex pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 83:677, 1982.
 38. POTTER B., TRUEMAN A., JONES E.: Serum complement in chronic liver disease. *Gut* 14:451, 1973.
 39. JONES E.: Primary biliary cirrhosis and the complement system. *Ann. Intern. Med.* 90:72, 1979.
 40. LINDGREN S., LAURELL A-B, ERIKSSON S.: Complement components and activation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 4:9, 1984.
 41. KURKY P., GRIPENBERG M., TEPPA A-M, SCLASPURO M.: Profiles of antinuclear antibodies in chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease. *Liver* 4:134, 1984.
 42. POWELL F., SCHROETER A., DICKSON E.: Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Lancet* ii 288, 1984.
 43. POWELL F., SCHROETER A., DICKSON E.: Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. *G.J. Med.* 62:75, 1987.
 44. KONIKOFF F., SHOENFELD Y., ISENBERG D., BARRISON J., SOBE T., THEODOR E., SLOR H.: Anti-RNP antibodies in chronic liver diseases.
 45. TAN M.: Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25:753, 1982.
 46. HANSON B., LINDGREN S., ERIKSSON S., HENRICSSON V., LARSSON A., MANTHORPE R., WARFVINGE G.: Clinical and immunological features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med. Scand.* 224:611, 1988.
 47. DANIELS T.: Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 27:147, 1984.

ESTUDO DOS EFEITOS DO NEUROPEPTIDO SUBSTÂNCIA P NAS RESPOSTAS DE IMUNIDADE CELULAR EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

M. JOÃO COVAS, LÍGIA A. PINTO, J.A. PEREIRA DA SILVA, RUI M.M. VICTORINO

RESUMO

Nos últimos anos diversos trabalhos de investigação têm levantado a hipótese de o Sistema Nervoso quer Central quer Periférico poderem participar na patogénese da Artrite Reumatóide (AR).

A Substância P (SP) é um neuropéptido presente em todo o Sistema Nervoso com acções variadas sobre o processo inflamatório e para o qual foram recentemente descritas capacidades imunomoduladoras em indivíduos saudáveis.

A eventual acção imunomodulatória da Substância P na AR foi por nós estudada neste trabalho. Analisaram-se comparativamente os efeitos deste neuropéptido nas respostas proliferativas de linfócitos do sangue periférico a mitogénios em vinte doentes com AR e em trinta controlos saudáveis.

Verificou-se que a SP, na concentração de 10^{-7} M tem um efeito imunomodulador positivo nas respostas linfocitárias proliferativas a mitogénios nos doentes com AR. A comparação do efeito imunomodulador deste neuropéptido em linfócitos de indivíduos saudáveis com o efeito nos doentes com AR,

Faculdade de Medicina de Lisboa
Hospital de Santa Maria

Trabalho apresentado para concurso ao Prémio CIBA Geigy de Reumatologia da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. 1991 — (Luís de Pap)

Correspondência: Prof. Rui M.M. Victorino
Faculdade de Medicina de Lisboa
Hospital Universitário de Santa Maria

revelou globalmente uma acção imunomodulatória positiva mais pronunciada nos doentes reumatóides, apesar de as diferenças não atingirem significância estatística.

A análise da distribuição individual dos valores deste efeito revelou uma variabilidade muito superior no grupo de doentes com AR, verificando-se a existência de uma sensibilidade linfocitária à SP claramente aumentada num subgrupo de doentes. Por outro lado o efeito da SP tende a ser mais acentuado nos doentes com formas mais graves da doença, nomeadamente naqueles que apresentavam nódulos e erosões.

Em conclusão, neste trabalho, para além de se confirmar o efeito imunomodulatório T do neuropéptido Substância P em 30 controlos saudáveis, previamente descrito por Payan numa série de 8 indivíduos, verificou-se que também os linfócitos de doentes com AR são sensíveis ao efeito imunomodulatório T deste neuropéptido, identificando-se um subgrupo de doentes com sensibilidade claramente aumentada à Substância P. Estes resultados são consistentes com a possibilidade de, pelo menos em alguns doentes ou em certas fases da AR, o envolvimento da SP na etiopatogénese da doença se operar através de uma sensibilidade aumentada das células efectoras do Sistema Imune.

SUMMARY

Effect of Substance P on celular immunity in Rheumatoid Arthritis

In the last years it has been proposed that the Nervous System (NS) may participate in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (RA).

Substance P (SP) is a neuropeptide which is present in all the NS and has several actions on inflammation. Recently it was found that SP has immunomodulatory effects in healthy controls.

A possible immunomodulatory action of SP in RA was studied by us in this work. We studied the action of SP on the proliferative responses of blood lymphocytes in 20 patients with RA and 30 healthy controls.

It was found that SP, in the concentration of $10^{-7}M$ has a positive immunomodulatory action on the proliferative responses to mitogens in RA. This positive action was more pronounced in RA than in controls and a great variability was found in RA than in controls, as well. A subgroup of RA patients had a clear enhancement of the sensibility of lymphocytes to SP.

SP may be involved in the pathogenesis of RA by an increase sensibility of the effector cells of the Immune System.

INTRODUÇÃO

Trabalhos de investigação recentes apontam para a existência de uma interacção entre o Sistema Nervoso e o Sistema Imunitário, a qual tem sido documentada por diversos estudos "in vitro" e "in vivo" que sugerem o envolvimento de diferentes neuropéptidos na modulação das respostas de Imunidade

O domínio
da dor aguda
está nas suas
mãos

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

BRUFEN 600

Ibuprofen

3 COMPRIMIDOS POR DIA



MANHÃ MEIO-DIA NOITE



The Boots Company PLC
Nottingham
Inglaterra



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

Apresentação:

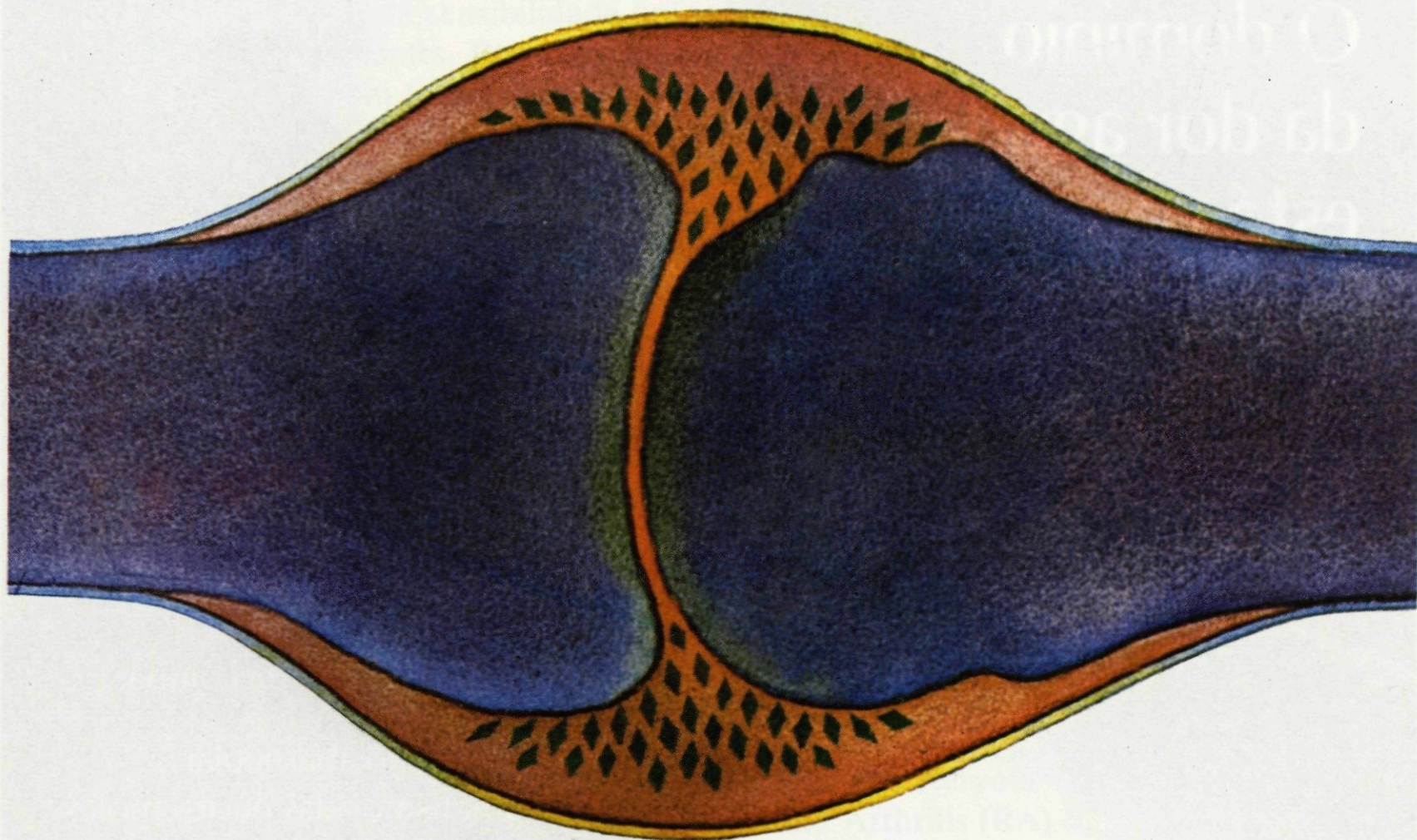
20 comp. 874\$-Est. 699\$-Ut. 175\$

60 comp. 2144\$-Est. 1715-Ut. 429\$

Comp. 80%

Informação adicional disponível sempre que solicitada

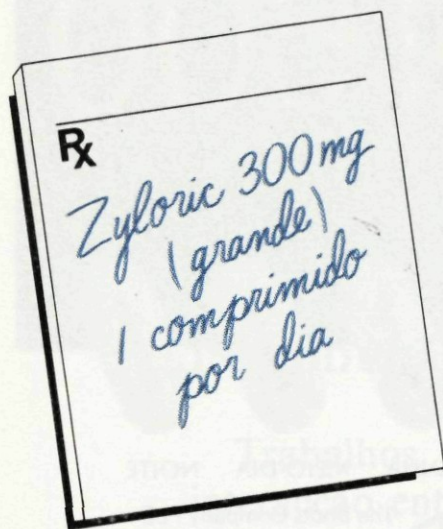
ARTRITE GOTOSA A AMEAÇA SILENCIOSA



Zyloric® 300 alopurinol

Reduz os riscos

da artrite gotosa quando
precocemente administrado



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

Comparticipação
80%

Informações adicionais a pedido

Apresentações	PVP	ESTADO	UTENTE	CMTD PVP	CMTD UTENTE	COMP.
15 comp.	524\$	420\$	104\$	35\$	7\$	80%
60 comp.	1.623\$	1.299\$	324\$	27\$	5\$	80%



LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.
Soc. p/quotas - C.R.C.Lx. n.º 38.598 - C. Social 100.000 contos
Rua Visconde de Seabra, 4, e 4 A - 1700 LISBOA
Rua Aires de Ornelas, 16, 1.º-C - 4000 PORTO

Celular e Humoral (1-3). Para além da constatação destes efeitos, a identificação de receptores específicos de neuropéptidos em células imunes tem apoiado consideravelmente a existência de uma relação directa, a nível molecular, entre o Sistema Nervoso e o Sistema Imunológico (4,5). Por outro lado, a realização de estudos em modelos animais bem como a análise de algumas patologias humanas, em particular da Artrite Reumatóide (AR), sugerem um possível envolvimento do Sistema Nervoso na fisiopatologia de diversas doenças de base imunológica (6-9). De facto, evidência clínica sugere que lesões focais do Sistema Nervoso, quer centrais quer periféricas, parecem proteger da agressão reumatóide as articulações localizadas nos territórios neurologicamente envolvidos. Doentes com lesões paralisantes do Sistema Nervoso e que posteriormente desenvolveram AR não apresentavam, nos membros afectados, lesões articulares inflamatórias, erosivas ou nódulos reumatóides (10,11). Existem ainda referências à ocorrência de surtos de agudização da AR desencadeados por períodos de "stress" psicológico acompanhados de hiperactividade do Sistema Nervoso autónomo (12,13). Por outro lado, estudos em modelos animais de artrite induzida pelo adjuvante de Freund no rato, têm demonstrado que as articulações mais afectadas são aquelas que se apresentam com maior densidade de inervação, nomeadamente por neurónios aferentes nociceptivos contendo o neuropéptido substância P (SP). Para além disso, neste modelo experimental, a concentração de SP é mais elevada nas articulações mais vulneráveis (joelhos) mesmo antes do início da artrite e a administração intraarticular deste neuropéptido agrava significativamente as lesões articulares (6).

Estudos "in vitro" quer em modelos animais quer em humanos, têm demonstrado que o neuropéptido SP apresenta diversos efeitos imunomoduladores, tais como estimulação da desgranulação de mastócitos (14,15), quimiotaxia e fagocitose por neutrófilos (16,17) acompanhada por libertação de enzimas lisossomais e activação de macrófagos (16,18). A SP induz ainda a activação de células B com produção de imunoglobulinas (19) e a proliferação de células T (19,20). Recentemente num estudo "in vitro" foi demonstrado que a SP tem capacidade de estimular a proliferação dos sinoviócitos de doentes com AR, aumentando a produção de prostaglandina E₂ e de colagenase (21), não existindo no entanto estudos sobre o efeito deste neuropéptido nas respostas linfocitárias T e B na artrite reumatóide.

Neste sentido, estudos comparativos dos efeitos imunomoduladores da SP em indivíduos saudáveis e em doentes com AR poderão ser importantes para a definição de alterações das propriedades imunomoduladoras deste neuropéptido na AR. Com efeito, o estudo da acção da SP na função linfocitária T poderá ser uma abordagem relevante para a compreensão dos mecanismos imunopatogénicos desta doença uma vez que diversos trabalhos sugerem um papel importante das respostas imunológicas mediadas por células T, em particular por linfócitos CD4⁺ na patogénese da AR (22). De facto, parece existir uma correlação entre a depleção de linfócitos CD4⁺ e a diminuição da actividade da doença (23-25), e por outro lado a infiltração da sinovial reumatóide por células T é um dado bem documentado (26-28). A evidência de correlação entre a susceptibilidade à doença e determinados haplotipos HLA-DR é igualmente consistente com o envolvimento das células T na patogénese da

doença, bem como a recente documentação de respostas T específicas contra autoantígenos putativos (29,30).

Um dos possíveis mecanismos para o envolvimento da SP na patogénese da AR poderia estar relacionado com a presença de níveis aumentados de SP no líquido sinovial que por sua vez poderiam alterar a intensidade dos efeitos imunomoduladores deste neuropéptido, nomeadamente a nível de linfócitos T que se sabe possuírem à sua superfície receptores específicos para a SP (31). No entanto, os dados existentes na literatura relativamente aos níveis de SP no líquido sinovial de doentes com AR são controversos (32,33) e, para além disso, foi recentemente demonstrado que os nervos contendo SP estão diminuídos na sinovia destes doentes (34,35). Outra possibilidade para o envolvimento da SP na imunopatogénese da AR poderia relacionar-se com um aumento da sensibilidade linfocitária aos efeitos da SP nos doentes com AR, hipótese que é analisada no presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes e controlos saudáveis

Foram realizados estudos do efeito da SP nas respostas linfocitárias proliferativas a mitogénios em 20 doentes com Artrite Reumatóide diagnosticados de acordo com os critérios da American Rheumatism Association (36). A idade média dos doentes era de 50 anos, com limites entre 22 e 69 anos, sendo 6 do sexo masculino e 14 do sexo feminino. A duração média da doença era de 5 anos com limites entre os 2 meses e os 25 anos. Em 18 doentes detectaram-se factores reumatóides IgM no soro. Em 13 doentes foram encontradas erosões nos radiogramas e em 7 doentes detectados nódulos subcutâneos (Tabela I)

Quanto à terapêutica na altura do estudo 12 doentes estavam submetidos a terapêutica de fundo (sais de ouro, cloroquina, penicilina, azatioprina e salazopirina) em associação com AINE e prednisolona em doses inferiores a 10 mg; 4 doentes tomavam apenas anti-inflamatórios não esteróides e dois prednisolona na dose de 7.5 mg por dia (Tabela I).

Simultaneamente foram realizados estudos em indivíduos saudáveis (n=30), com idade média de 34 anos com limites entre 23 e 57 anos, sendo 11 do sexo masculino e 19 do sexo feminino.

Substância P

Foram avaliados os efeitos de 4 concentrações diferentes de SP (10^{-10} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M). A solução "stock" de SP foi preparada na concentração de 10^{-4} M dissolvendo SP liofilizada (Sigma) em meio RPMI 1640 (Gibco) e conservada à temperatura de -20°C . As concentrações de SP estudadas foram seleccionadas de acordo com a gama de valores fisiológicos (aproximadamente 10^{-9} M no sangue periférico e 10^{-7} M nas terminações nervosas). As diluições para obtenção das concentrações testadas foram igualmente efectuadas em RPMI 1640, na altura da realização de cada estudo.

Tabela I – Dados Clínicos nos doentes com A.R.

Caso	Sexo	Idade	Duração da doença	Factores reumatóides	Erosões	Nódulos	Terapêutica
1	F	22	1.5 a	+	-	-	AINE
2	M	43	2 m	+	-	-	AINE
3	M	54	11 a	+	+	+	AINE
4	F	49	5 a	-	+	-	AINE Metotrexato 7.5 mg/s
5	M	41	7 a	+	+	+	Predn. 7 mg/d
6	F	50	9.5 a	+	+	+	Predn. 7.5 mg/d Azat. 50 mg, AINE
7	F	68	4 a	+	+	-	Predn. 10 mg/d Cloroquina
8	F	56	5 a	+	-	-	AINE
9	F	24	4 a	-	-	-	AINE
10	F	44	4 m	+	-	+	AINE
11	M	69	17 a	+	+	+	AINE, Cloroquina Predn. 7.5 mg/d
12	F	69	15 a	+	+	-	Predn. 2.5 mg/d AINE, Cloroquina
13	F	24	5 a	+	+	-	Sais de ouro AINE
14	F	59	25 a	+	+	-	Sais de ouro Predn. 5 mg/d
15	F	45	7 a	+	+	+	Metotrexato 5 mg/d Predn. 10 mg/d AINE
16	F	67	10 m	+	-	-	Sais de ouro Predn. 5 mg/d AINE
17	M	52	7 a	+	+	-	D-penicilamina 300 mg/d
18	M	59	6 a	+	+	-	Salazopirina 2 mg/d Predn. 5 mg/d
19	F	64	10 a	+	+	-	Predn. 10 mg/d
20	F	44	8 m	+	-	+	AINE Cloroquina

AINE - Anti-inflamatório não esteróide

Predn - Prednisolona

Azat - Azatioprina

Isolamento das células mononucleares do sangue periférico (CMSP)

As CMSP foram isoladas em gradiente de Ficoll-Hypaque. Após 3 lavagens em tampão fosfato sódico (PBS), pH 7.4, Biomerieux) as células foram ressuspendidas em meio completo constituído por RPMI 1640 suplementado com 15% de soro fetal de vitela (FCS, Gibco), L-glutamina (Gibco) a 4 mM, 100 U/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina (Flow). A concentração celular foi ajustada para 1×10^6 células/ml.

Respostas linfocitárias proliferativas a mitogénios na presença de SP (37,38)

As células (100 µl, 1×10^5) foram cultivadas em quadruplicado em placas de microcultura (Costar) na presença de fitohemaglutinina (PHA, 28.6 µg/ml, Sigma) ou Concanavalina A (Con A, 71.4 µg/ml; Sigma) e SP (10^{-10} a 10^{-6} M). Nas culturas controlo (sem Substância P) adicionou-se RPMI 1640 para uniformização dos volumes.

Foram igualmente efectuadas culturas na presença e ausência de SP para determinação de viabilidades celulares no final das culturas através do método de exclusão do Azul de Trypan (39).

As CMSP foram incubadas durante 3 dias numa incubadora de CO₂ (Grant) em atmosfera húmida enriquecida com 5% de CO₂ à temperatura de 37°C. Oito horas antes do final das culturas adicionou-se 1 µCi de timidina tritiada (actividade específica 25 Ci/mM, Radiochemical Centre Amersham). As células foram ulteriormente colhidas para filtros de fibra de vidro (Skatron) utilizando um colhedor automático (Skatron). Os filtros após secagem foram colocados em tubos cintigráficos aos quais foram adicionados 3 ml de líquido cintigráfico (Butil PBD dissolvido em tolueno, 7 g/l).

A avaliação da incorporação de timidina tritiada no DNA celular foi efectuada num contador cintigráfico β (Beckman, LS-1701). Os resultados foram expressos em contagens por minuto (cpm) e em percentagens de variação (% Δ) sendo:

$$\% \Delta = \left(\frac{\text{cpm das culturas na presença de SP}}{\text{cpm das culturas sem SP}} - 1 \right) \times 100$$

RESULTADOS

Efeito da SP nas respostas linfocitárias proliferativas em indivíduos saudáveis

As respostas linfocitárias proliferativas de indivíduos saudáveis à PHA na presença de diferentes concentrações do neuropéptido SP estão apresentadas na Figura 1. Foi observado um aumento máximo e estatisticamente significativo na incorporação de timidina tritiada na presença de SP na concentração de 10^{-7} M (8.7% ± 2.5 EPM; $p < 0.005$). Nas restantes concentrações estudadas

foram observados aumentos de menor amplitude, atingindo apenas significância estatística o aumento observado na concentração de 10^{-6} M (Fig. 1).

Na Figura 2 encontram-se representados os efeitos da SP nas respostas linfocitárias proliferativas à Con A, observando-se igualmente na concentração de SP 10^{-7} M um aumento máximo e estatisticamente significativo das respostas (20.9 ± 8.6 EPM; $p < 0.01$). O grau de aumento das respostas à Con A induzido pela SP é superior ao observado nas culturas estimuladas pela PHA.

Efeito da SP nas respostas linfocitárias proliferativas em doentes com Artrite Reumatóide

O efeito de diferentes concentrações de SP nas respostas proliferativas a mitogénios está representado nas Figuras 1 e 2. Verificou-se que a SP induziu um aumento estatisticamente significativo nas respostas proliferativas à PHA apenas quando presente na concentração de 10^{-7} M ($12.3\% \pm 4.4$ EPM; $p < 0.01$). No entanto, a percentagem de aumento máximo das respostas proliferati-

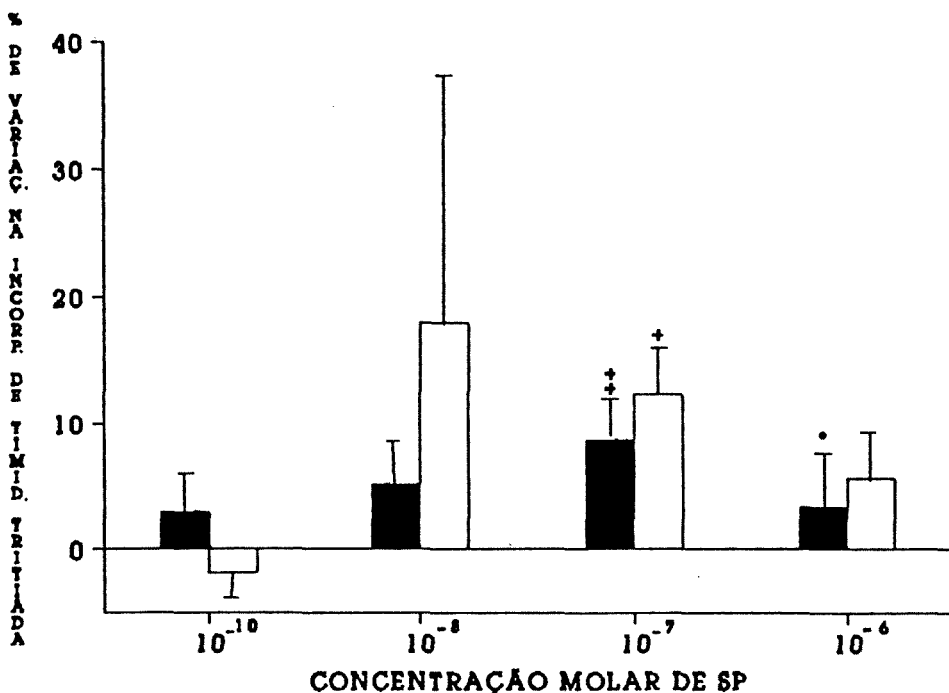


Fig. 1 — Efeito da SP nas respostas linfocitárias proliferativas à PHA em doentes com AR (□) e em indivíduos saudáveis (■). Os valores representam médias \pm EPM (erro padrão da média) das percentagens de variação na incorporação de timidina tritiada de cada experiência. A análise da significância estatística do efeito da SP nas respostas linfocitárias à PHA foi realizada pelo teste emparelhado t Student: comparação entre as médias de cpm das culturas sem PS versus com SP (● $p < 0.05$; + $p < 0.01$; ± $p < 0.001$).

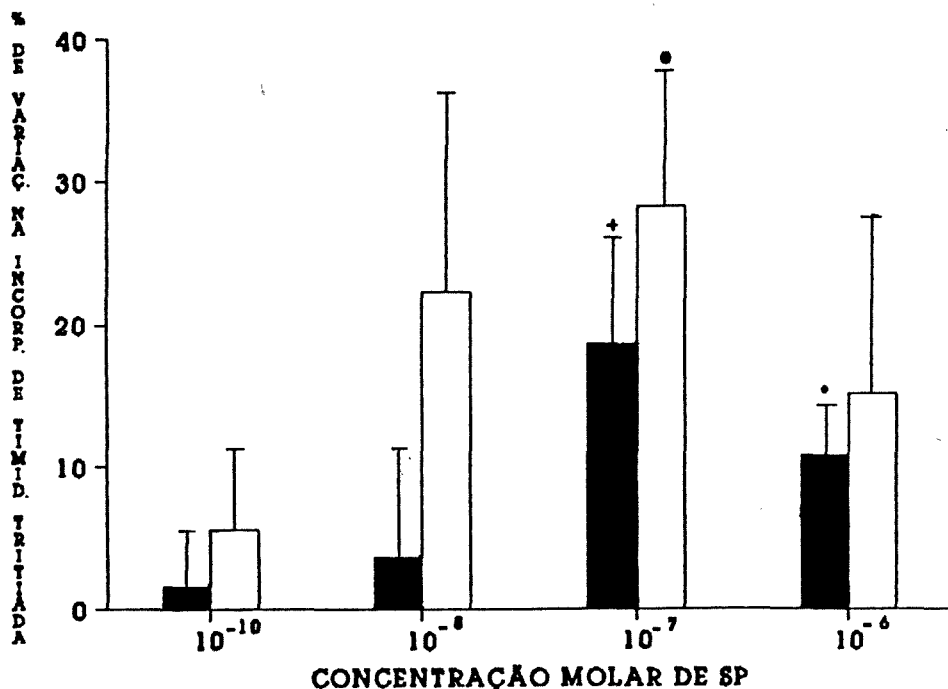


Fig. 2 — Efeito da SP nas respostas linfocitárias proliferativas à Con A em doentes com AR (□) e em indivíduos saudáveis (■). Os valores representam médias \pm EPM (erro padrão da média) das percentagens de variação na incorporação de timidina tritiada de cada experiência. A análise da significância estatística do efeito da SP nas respostas linfocitárias à Con A foi realizada pelo teste emparelhado t Student: comparação entre as médias de cpm das culturas sem SP versus com SP (● $p < 0.025$; • $p < 0.05$; + $p < 0.01$).

vas à PHA foi observada quando a SP foi adicionada às culturas na concentração de 10^{-8} M ($17.9\% \pm 10.6$ EPM) embora sem atingir significância estatística dada a grande variabilidade no grau de aumento da incorporação de timidina tritiada observada nos doentes estudados (Fig. 1). De facto dois doentes apresentaram um aumento nas respostas linfocitárias à PHA de 121.3% (caso 2) e 132.1% (caso 3), os quais se encontram consideravelmente acima do limite do intervalo de normalidade ($X \pm 2$ DP = $5.2\% \pm 38.6$) calculado com base nos resultados dos indivíduos saudáveis (Fig. 3). Um dos doentes (caso 2) tinha AR com tempo de evolução de apenas 2 meses e com actividade clínica marcada e o outro (caso 3) era um doente com tempo de evolução prolongado (11 anos) com múltiplos nódulos subcutâneos e erosões que tinha sido submetido a tratamento com sais de ouro no passado.

Relativamente ao efeito da SP nas respostas linfocitárias à Con A verificou-se que este neuropéptido induziu um aumento máximo e estatisticamente significativo ($28.2\% \pm 9.6$ EPM; $p < 0.025$) quando presente na concentração de 10^{-7} M (Fig. 2). É de salientar que à semelhança do observado em indivíduos normais, o efeito da SP foi mais pronunciado no caso das respostas proliferativas à Con A. Nas respostas a este mitogénio, foi também observada grande

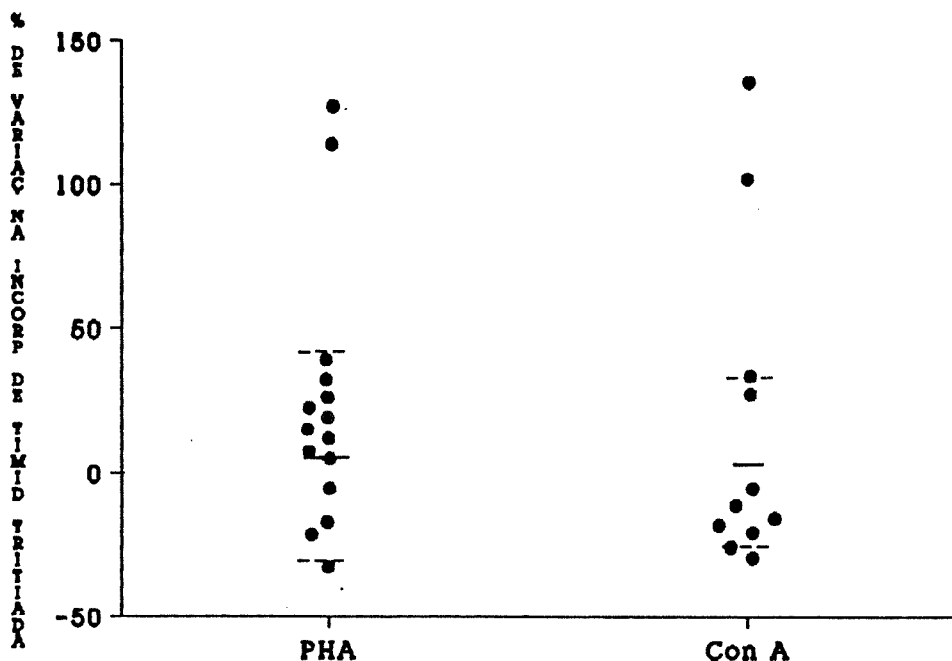


Fig. 3 — Distribuição dos valores da percentagem de variação na incorporação de timidina tritiada por linfócitos de doentes com AR estimulados pela PHA e Con A. Os símbolos representam a percentagem de variação nos doentes. As linhas a tracejado representam os limites do intervalo de normalidade (média \pm 2 DP) calculado para os indivíduos saudáveis. Os traços a cheio representam a média das percentagens de variação verificadas nos indivíduos saudáveis.

variabilidade no efeito da SP nos diferentes doentes estudados, particularmente na concentração de SP de 10^{-8} M. De facto, na presença desta concentração dois doentes apresentaram percentagem de aumento 135.7% (caso 11) e 110.9% (caso 15) da incorporação de timidina tritiada nas culturas estimuladas pela Con A consideravelmente superior ao limite do intervalo de normalidade calculado com base nos resultados dos indivíduos saudáveis ($X \pm 2 DP = 3.6 \pm 28.8$). Ambos os doentes apresentavam formas graves de AR com longo tempo de evolução (7 e 17 anos, respectivamente), com presença de nódulos e erosões e que na altura do estudo estavam a ser submetidos a terapêutica imunossupressora.

Análise dos efeitos da SP em diferentes subgrupos de doentes com Artrite Reumatóide

A Tabela II mostra que não existe uma correlação clara entre características clínicas dos doentes com AR e o efeito da SP na concentração que induz um aumento estatisticamente significativo nas respostas à PHA. É de salientar no entanto, que a média do efeito imunomodulador positivo da SP apresenta

TABELA II. RELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E O EFEITO DA SP (10^{-7} M) NAS RESPOSTAS LINFOCITÁRIAS A PHA EM DOENTES COM AR.

Características clínicas	% de variação na incorporação de timidina tritiada (média \pm EPM)	n	p
Duração da doença			
< 1 ano	9.2 \pm 9.3	4	NS
> 1 ano	12.4 \pm 24.5	15	
Erosões			
-	7.4 \pm 24.4	6	NS
+	16.5 \pm 22.7	12	
Nódulos			
-	5.0 \pm 19.5	11	NS
+	20.6 \pm 23.8	7	
Terapêutica imunossupressora			
-	7.9 \pm 18.9	11	NS
+	17.2 \pm 26.9	7	

n = número de doentes

valores mais elevados no subgrupo de doentes com duração da doença superior a um ano, bem como nos subgrupos com presença de erosões e nódulos e ainda nos casos sob terapêutica imunossupressora, apesar de as diferenças observadas entre os subgrupos de doentes não atingirem significância estatística. Idênticos resultados foram encontrados quanto aos efeitos da SP nas respostas linfocitárias à Con A (dados não apresentados).

Comparação dos efeitos da substância P nas respostas proliferativas linfocitárias dos doentes versus normais

A comparação dos efeitos imunomoduladores da SP (10^{-10} a 10^{-6} M) nas respostas linfocitárias a ambos os mitogénios nos doentes com AR e indivíduos saudáveis não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. No entanto, foi observada uma tendência para um efeito aumentador mais pronunciado da SP nas respostas linfocitárias a ambos os mitogénios nos doentes com AR (Figs. 1 e 2).

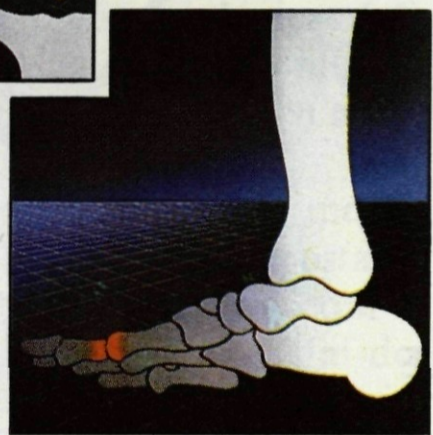
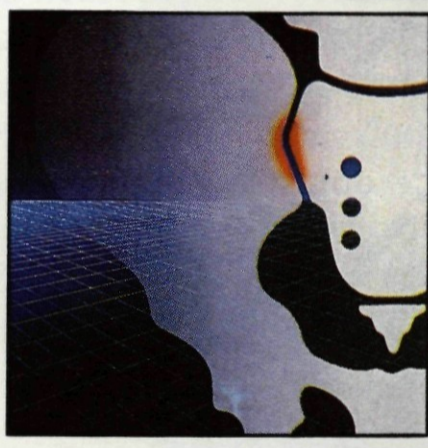
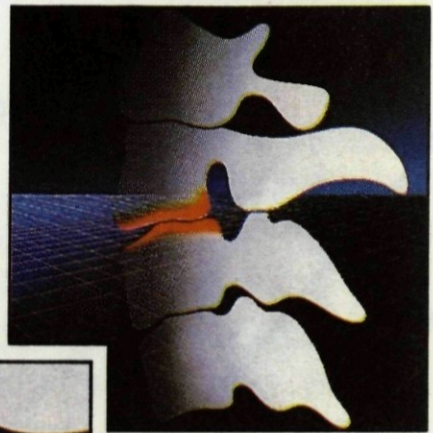
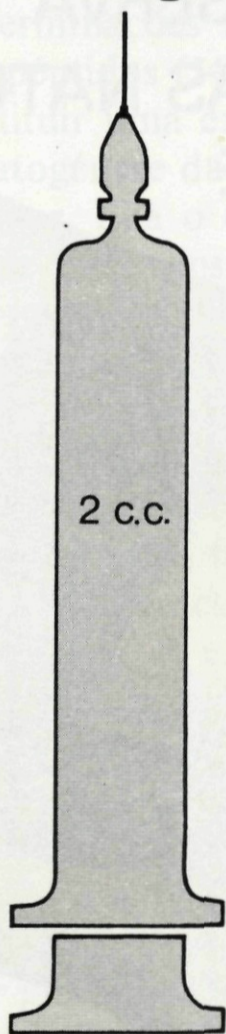
Profenid®

Ácido 2-(3-Fenilbenzoil)-Propiónico. (Ketoprofene)

Produto Original

INJECTÁVEL I.M.
100 mg

Posologia:



1 ampola diária por via intramuscular
se necessário de 12 em 12 horas

Terapêutica imediata da dor

- Intensa actividade anti-inflamatória
- Acção antálgica potente

APRESENTAÇÃO

PROFENID 100 — Injectável
Embalagem com 6 ampolas de 2 ml
(100 mg de ketoprofene por ampola).

 **RHÔNE-POULENC**

Laboratórios Vitória, S.A.

Venda Nova - Amadora

CONTINENTE N.º 50142230 CAPITAL SOCIAL - 150 000 000\$000 REGISTADA NA CONSERVATORIA DO REGISTO COMERCIAL DE AMADORA SOB N.º 43

PVP	ESTADO	UTENTE
1.303\$00	1.043\$00	260\$00
Custo médio do tratamento/dia		
217\$00	174\$00	43\$00

NO TRATAMENTO DA DOR ARTICULAR

Latesil[®]-creme

Ácido flufenâmico / Nopoxamina / Salicilato de dietilamina

...TAMBÉM PRESERVA
AS CARACTERÍSTICAS NATURAIS
DA PELE

- PH ≈ PELE
- COMPOSTO LIPOFÍLICO
Peso mol. < 1000
- VEÍCULO TÊNSIO ACTIVO
(Emulsov)
- AROMA AGRADÁVEL

Esclarecimentos mais detalhados são fornecidos pelo Dep. de Informação Médica (Tel.: 893522).

	PVP	EST.	UTN.
100 gramas	1.181\$00	591\$00	590\$00
C.U.T.	11\$81	5\$91	5\$90

Composição: 100g de creme contém:

Ácido flufenâmico	3g
Salicilato de dietilamina	10g
Nopoxamina	1g
Excipiente q.b.p.	100g

Apresentação: Biscnaga de 100 gramas

Firma proprietária: **QUIMIFAR, LDA. Divisão Kali-Chemie**
Av. dos E.U.A., 51-D - 1700 LISBOA

Firma preparadora: Lab. Iberfar - Queluz de Baixo
Licença de:

 **KALICHEMIE**

DISCUSSÃO

Os trabalhos que levantam a hipótese de um envolvimento do Sistema Nervoso Central e Periférico nos diversos mecanismos etiopatogénicos da Artrite Reumatóide baseiam-se fundamentalmente em evidência clínica circunstancial, como por exemplo a influência de lesões do Sistema Nervoso na história natural da AR (10,11), e ainda em modelos animais em que os efeitos deste neuropéptido no processo inflamatório e na evolução da artrite foram documentados (6). Os estudos em doentes com artrite reumatóide têm-se no entanto limitado à determinação dos níveis de substância P nos líquidos sinoviais com resultados controversos (32,33) e à análise da distribuição e número das terminações nervosas na sinovia com imunomarcagem para os diversos neuropéptidos (34,35). Apesar de alterações destes últimos parâmetros poderem constituir uma explicação possível para o envolvimento do Sistema Nervoso na patogénese da doença, pode-se admitir como hipótese alternativa ou complementar, que o envolvimento do neuropéptido substância P tenha lugar através de uma sensibilidade anómala dos linfócitos T de doentes com AR aos efeitos imunomodulatórios do neuropéptido, recentemente descritos em indivíduos saudáveis. A análise desta hipótese, não previamente testada na literatura internacional, constituiu o objectivo principal deste trabalho e é tanto mais relevante quanto é certo que a possibilidade do envolvimento dos linfócitos T na patogénese da doença tem encontrado muito recentemente interessantes argumentos favoráveis (40-42). Os resultados obtidos revelam que os linfócitos T dos doentes com AR são susceptíveis aos efeitos imunomodulatórios da substância P em molaridades semelhantes às das concentrações existentes em certos tecidos e fluidos humanos em situações fisiológicas (43). Por outro lado foi possível na nossa série de 30 controlos saudáveis confirmar pela primeira vez na literatura internacional os resultados de Payan (19) numa série de apenas 8 indivíduos saudáveis.

A comparação dos resultados obtidos em doentes versus controlos mostra uma tendência para o efeito imunomodulatório T positivo em respostas a mitogénios ser globalmente superior nos doentes quando comparados com os controlos, apesar desta diferença não atingir significância estatística. Um dos aspectos mais interessantes do trabalho tem no entanto a ver com a maior variabilidade na distribuição dos valores individuais nos doentes, quando comparados com os saudáveis, existindo mesmo um subgrupo de doentes em que o efeito imunomodulatório da SP apresenta valores muito acima dos limites da normalidade. Várias hipóteses podem ser consideradas para explicar esta sensibilidade linfocitária aumentada aos efeitos do neuropéptido neste subgrupo de doentes. Assim, é possível admitir a existência de uma alteração do número de receptores específicos para SP à superfície dos linfócitos destes doentes. De facto, há evidência a favor da inducibilidade de receptores da SP em indivíduos saudáveis após activação linfocitária (31). Deste modo, o facto dos doentes com AR apresentarem um número elevado de linfócitos T activados (44-46) permite especular sobre a hipótese de doentes com um número aumentado de linfócitos T activados possuírem uma sensibilidade linfocitária aos efeitos da SP também aumentada.

A análise mais detalhada desta hipótese é possível através da realização de estudos sobre o efeito da SP em linfócitos do líquido sinovial dos doentes e sua relação com alterações nas subpopulações de linfócitos que se sabe serem mais marcadas a nível do líquido sinovial (47).

Um outro aspecto interessante dos resultados tem a ver com a existência de uma tendência para um efeito aumentador da SP mais acentuado nos doentes com formas mais graves de AR, nomeadamente nos que apresentavam erosões, nódulos e naquelas em que era administrada terapêutica imunossupressora, apesar de esta tendência não ter, com os números actuais, atingido diferenças estatisticamente significativas.

Em conclusão, neste trabalho, para além de se confirmar o efeito imunomodulatório T do neuropéptido substância P em 30 controlos saudáveis, previamente descrito por Payan numa série de 8 indivíduos, verificou-se que também os linfócitos de doentes com AR são sensíveis ao efeito imunomodulatório T deste neuropéptido, identificando-se um subgrupo de doentes com sensibilidade claramente aumentada à substância P. Estes resultados são consistentes com a possibilidade de, pelo menos em alguns doentes ou em certas fases da AR, o envolvimento da SP na etiopatogénese da doença se operar através de uma sensibilidade aumentada de células efectoras do Sistema Imune.

AGRADECIMENTO

Ao Professor Miguel Carneiro de Moura agradecemos as facilidades concedidas no Serviço de Medicina 2 em particular no Laboratório de Medicina 2 da Faculdade de Medicina de Lisboa. Ao Prof. M. Viana Queiroz agradecemos o ter-nos facultado o estudo de alguns dos doentes com artrite reumatóide.

BIBLIOGRAFIA

1. PAYAN, D.G., LEVINE, J.D., GOETZL, E.J. Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides. *J. Immunol.* 132: 1601-1604, 1984.
2. BESEDOVSKY, H.O., DEL REY, A.E., SORKIN, E. Immune neuroendocrine interactions. *J. Immunol.* 135: 750-754, 1985.
3. GOETZL, E.J., ADELMAN, D.C., SREEDHARAN, S.P. Neuroimmunology. *Adv. Immunol.* 48: 161-189, 1990.
4. PAYAN, D.G., MCGILLIS, J.P., GOETZL, E.J. Neuroimmunology. *Adv. Immunol.* 39: 99-323, 1986.
5. BOST, K.L. Hormone and neuropeptide receptors on mononuclear leucocytes. *Prog. Allergy* 33: 68-83, 1988.
6. LEVINE J.D., CLARK R., DEVOR M. et al. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 226: 547-549, 1984.
7. LEVINE J.D., COLLIER, D.H., BASBAUM, A.I. et al. Hypothesis: The nervous system may contribute for the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 12: 406-411, 1985.
8. LEVINE, J.D., GOETZL, E.J., BASBAUM A.I. Contribution to the nervous system to the pathophysiology of rheumatoid arthritis and other polyarthrities. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 13: 369-383, 1987.

9. GOETZL, E.J., SREEDHARAN, S.P., HARKONEN, W.S. Pathogenic roles of neuroimmunologic mediators. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 8: 183-200, 1988.
10. THOMPSON M., BYWATERS, E.C.L. Unilateral rheumatoid arthritis following hemiplegia. *Ann. Rheum. Dis.* 21: 370-377, 1962.
11. GLICK, E.N. Asymmetrical rheumatoid arthritis after poliomyelitis. *Br. Med. J.* 3: 26, 1967.
12. BAKER, C.H.B. Life events before the onset of rheumatoid arthritis. *Psychoter. Psychoson.* 38: 173, 1982.
13. MEYEROWITZ, S., JACOB, R.F., HESS, D.W. Monozygotic twins discordant for rheumatoid arthritis: a genetic, clinical and psychological study of 8 sets. *Arthritis Rheum.* 11: 1, 1968.
14. GOETZL, E.J., CHERNOV, T., RENOLD, F., PAYAN D.G. Neuropeptide regulation of the expression of immediate hypersensitivity. *J. Immunol.* 135: 802-805, 1985.
15. MAZUREK, N., PECHT, I., TEICHBERG, V.F., BLUMBERG, S. The role of the N-terminal tetrapeptide in the histamine releasing action of substance P. *Neuropharmacology*, 20: 1025-1027, 1981.
16. BAR-SHAVIT, Z., GOLDMAN, R., STABINSKY, Y., et al. Enhancement of phagocytosis — a newly found activity of substance P residing in its N-terminal tetrapeptide sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 94: 1445-1451, 1980.
17. MARASCO, W.A., SHOWELL, H.J., BECKER, E.L. Substance P binds to formylpeptide chemotaxis receptor on the rabbit neutrophil. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 99: 1065-1072, 1981.
18. HARTUNG, H.P., WOLTERS, K., TOKYA, K.V. Substance P: binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J. Immunol.* 136: 3856-3863, 1986.
19. STANISZ, A.M., BEFUS D. BIE., NENSTOCK, J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferation by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes and spleen. *J. Immunol.* 136: 152-156, 1986.
20. PAYAN, D.G., BREWSTER, D.R., GOETZL, E.J. Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P. *J. Immunol.* 131: 1613-1615, 1983.
21. LOTZ, M.J., CARSON, D.A., VAUGHN, J.H. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 235: 893, 1987.
22. STROBER, S., HOLOSHITZ, J. Mechanisms of immune injury in rheumatoid arthritis: evidence for the involvement of T cells and heat-shock protein. *Immunol. Rev.* 118: 234-255, 1990.
23. KOTZIN, B.L., STROBER, S., ENGLEMAN, E.G. et al. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid radiation. *N. Engl. J. Med.* 305: 969, 1981.
24. STROBER S., TANAY, A., FIELD, E. et al. Efficacy of total lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis: a double blind, randomized trial, *Ann. Intern. Med.* 102: 441, 1985.
25. WEINBLATT, M., E., COBLYN, J.S., FRASER, P.A. et al. Cyclosporin A in refractory rheumatoid arthritis (Abstract). *Arthritis Rheum. (Suppl.)* 29 (4): S79, 1986.
26. DUKE, O., PANAYI, G.S., JANOSSY, G., POULTER, L.W. Immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their micro-environment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* 49: 22, 1982.
27. MALONE, D.G., WAHL, S.M., TSOKOS, M., et al. Immune function in severe active rheumatoid arthritis: a relationship between peripheral blood mononuclear cell proliferation to soluble antigens and synovial tissue immunohistologic characteristics. *J. Clin. Invest.* 74: 1774.
28. YOUNG, C.L., ADAMSON, T.C.III, VAUGHAN, J.H., FOX, R.I. Immunohistologic

- characterization of synovial membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 27: 32, 1984.
29. STASTNY, P., BALL, E.J., DRY, E.J., NUNEZ G. The human immune response region (HLA-D) and disease susceptibility. *Immunol. Rev.* 70: 113, 1983.
 30. HOLMDAHL, R., ANDERSSON, M., GOLDSCHMIDT, T.J., GUSTAFSSON, K., JANSSON, L., MO, J.A. Type II collagen autoimmunity in animals and provocations leading to arthritis. *Immunological Rev.* 118: 193-231, 1990.
 31. PAYAN, D.G., BREWSTER, D.R., MISSIRAN-BASTIAN A., GOETZL, E.J. Substance P recognition by a subset of human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 74: 1532, 1984.
 32. DEVILLIER, P., WEILL, B., RENOUX, M., MENKES, C., PRADELLES, P. Elevated levels of tachykinin-like immunoreactivity in joint fluids from patients with rheumatic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* 314: 1323, 1986.
 33. MARSHALL, K.W., CHIN, B., INMAN, R.D. Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum.* 33: 87-90, 1990.
 34. SILVA, J.A.P., FONSECA, M.C. Peptide containing nerves in human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 17: 1592-1599, 1990.
 35. GRONBLAD, M., KONTTINEN, Y.T., KORKALA, O., et al. Neuropeptides in synovium of patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 15: 1807-1811, 1988.
 36. ARNETT, F.C., EDDWORTHY, S.M., BLOCH, D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Reum.* 31: 315-324, 1988.
 37. VICTORINO, R.M.M., HODGSON, H.J.F. Relationship between T cell subpopulations and the mitogen responsiveness and suppressor cell function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals. *Clin. Exp. Immunol.* 42: 571, 1980.
 38. VICTORINO, R.M.M., HODGSON, H. Studies on the suppression of a one way mixed lymphocyte reaction by mitomicin treated responder's cells. *Immunology* 40: 447, 1980.
 39. VICTORINO, R.M.M. Studies on suppressor cell subpopulations in inflammatory bowel disease and normal individuals. PhD Thesis, University of London, 1981.
 40. GASTON, J.S.H., LIFE, P.F., JENNER, P.J., et al. Recognition of a mycobacterial specific epitope in the 65 kilodalton heat shock protein by synovial fluid derived T cell clones. *J. Exp. Med.* 171:831, 1990.
 41. LIFE P.F., BASSEY, E.O.E., GASTON, J.S.H. T cell recognition of bacterial heat shock proteins in inflammatory arthritis. *Immunological Rev.* 121: 113, 1991.
 42. COHEN I.R., YOUNG D.B. The immune system's view of invading microorganisms autoimmunity and the immunological homunculus. *Immunol. Today* 12: 105, 1991.
 43. PERNOW, B. Substance P. *Pharmacol. Rev.* 35: 85, 1983.
 44. KLUIN-NELEMANS, H.C., VANDER LINDEN, J.A., SCHUURMAN, H.J. HLA-DR Positive T lymphocytes in blood and synovial in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 11: 272-276, 1984.
 45. POULTER, L.W., DUKE, O., PANAYI, G.S., et al. Activated T lymphocytes of the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Scand. J. Immunol.* 22: 683-690, 1985.
 46. CUSH, J.J., LIPSKY, P.E. Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 1230-1238, 1988.
 47. MORIMOTO, C., ROMAIN, P., FOX, D., et al. Abnormalities in CD4+ T lymphocytes subsets in inflammatory rheumatoid diseases. *Am. J. Med.* 84: 817-825, 1988.

RÈGLES DE PUBLICATION

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

NORMS OF PUBLICATION

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

D

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 também 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 de 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, 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; École 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 distinguées.

*

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 you very much to your giving us the names and addresses of those institutions in your Country.

Thanking you for your cooperation, with kind regards.

ÁCIDO FLUFENÂMICO
+ MPS

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:	PVP	ESTADO	UTENTE	CMTD
100G	935\$00	468\$00	467\$00	13\$30

LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

Alemanha Federal



LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA

Soc. Com. p/ Quotas N.º 60 600 da Cons. Reg. Com. Lisboa - Capital Social: 20 000 000\$00.