

Trimestral – Março 1986



ACTA

REUMATOLÓGICA  
PORTUGUESA

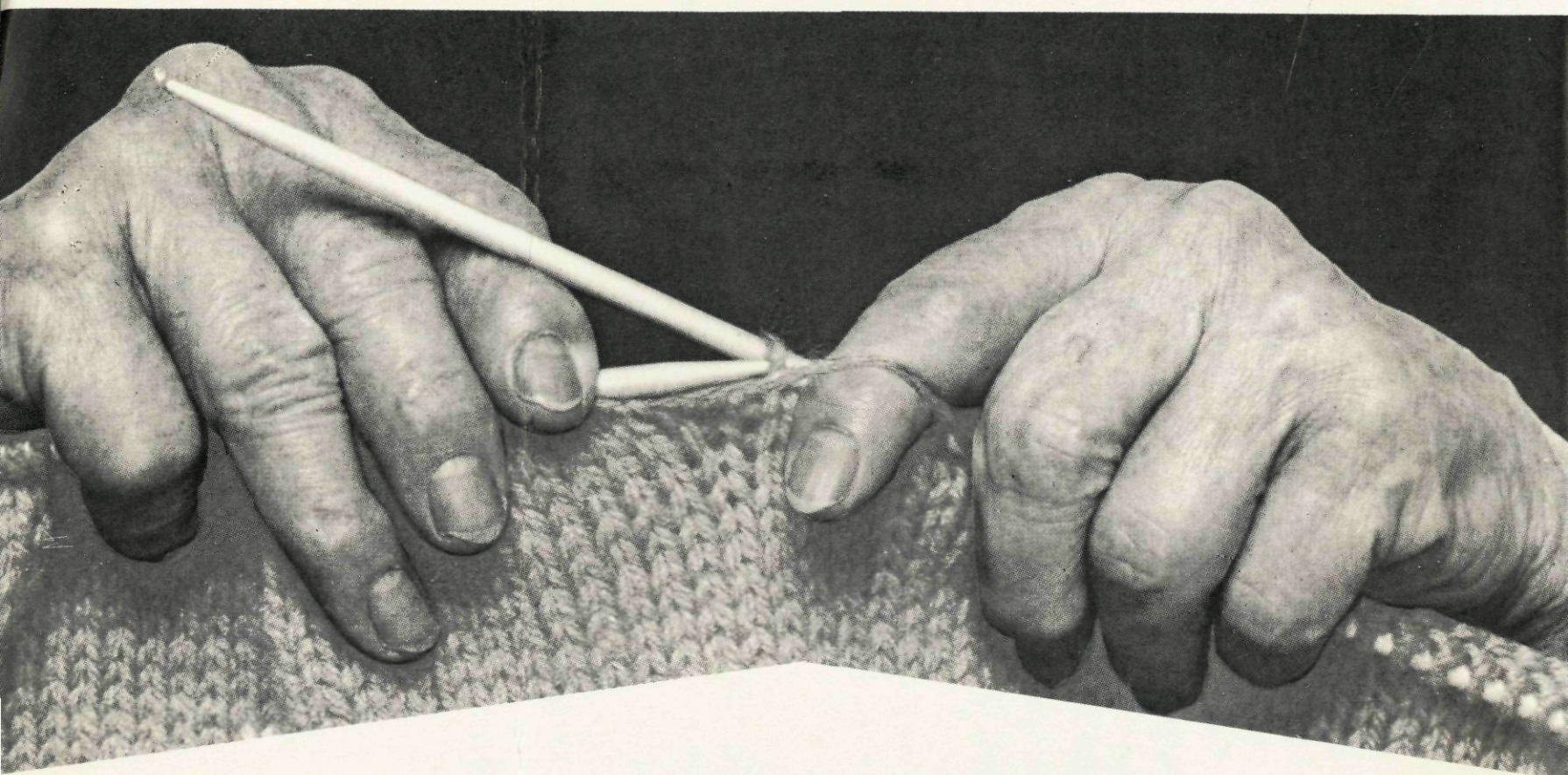
Vol. XI

1

Sociedade  
Portuguesa de  
Reumatologia



**Construa o MOVIMENTO**



**Indocid<sup>®</sup>**  
(Indometacina, MSD)

**SUPOSITÓRIOS**

**MSD**  
MERCK  
SHARP &  
DOHME

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





# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XI – Tomo 1

1986 – Março

N.º 38

## Sumário

### EDITORIAL

- Charlatanismo e Doenças Reumáticas  
*M. Viana Queiroz* ..... 1

### ARTIGOS ORIGINAIS

- Tratamiento de la osteoporosis primitiva  
*H. Rico Lenza* ..... 4
- Aspectos citológicos do líquido articular (em imagens)  
*A. Lopes Vaz, F. Simões Ventura* ..... 26

### CASOS CLÍNICOS

- Neurolupus – (A propósito de 3 casos clínicos)  
*Carlos Miranda Rosa, José A. Canas da Silva, J. A. Pereira da Silva, M. Viana Queiroz* ..... 31
- Um caso de espondilodiscite brucélica complicada de abscessos paravertebrais  
*J. Teixeira da Costa\*, Olavo Lobo, A. Alves de Matos e M. Viana Queiroz* ..... 42

### TEMAS DO INTERNATO

- Arterite de células gigantes e polimialgia reumática.  
*J. A. Canas da Silva, Jaime C. Branco, M. Viana Queiroz* ..... 49

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 – 100 Lisboa  
Telefs.: 57 23 26 – 4 07 64.

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Fernandes & Terceiro, Lda. – R. Carvalho Araújo, 72-A – 1900 Lisboa  
Telefs.: 83 61 56 – 83 74 63 – 84 32 54 PPCA



## Sommaire

<b>EDITORIAL</b>	
- Le charlatanisme et les malades rhumatismales <i>M. Viana Queiroz</i> .....	1
<b>MÉMOIRES ORIGINAUX</b>	
- Le traitement de l'ostéoporose primitive <i>H. Rico Lenza</i> .....	4
- Cytologie du liquide synovial <i>A. Lopes Vaz et F. Simões Ventura</i> .....	26
<b>FAITS CLINIQUES</b>	
- Neurolupus - (A propos de 3 cas) <i>C. M. Rosa, J. Canas da Silva, J. A. Pereira da Silva, et M. Viana Queiroz</i> .....	31
- Un cas de spondilodiscite brucélique compliquée avec des abcès paravertebraux <i>J. Teixeira da Costa, Olavo Lobo, A. C. Alves de Matos, M. Viana Queiroz</i> .....	42
<b>THEMES DE INTERNAT</b>	
- Artérite temporale et Polimialgie rhumatismale <i>J. A. Canas da Silva, Jaime C. Branco et M. Viana Queiroz</i> .....	49

## Contents

<b>FOREWORDS</b>	
- "Soft" medicine and rheumatic patients <i>M. Viana Queiroz</i> .....	1
<b>ORIGINAL PAPERS</b>	
- Treatment of primary osteoporosis <i>H. Rico Lenza</i> .....	4
- Synovial fluid: Some cytological pictures <i>A. Lopes Vaz and F. Simões Ventura</i> .....	26
<b>CASE REPORTS</b>	
- Neurolupus - (about 3 cases) <i>C. M. Rosa, J. Canas da Silva, J. A. Pereira da Silva, and M. Viana Queiroz</i> .....	31
- One case of brucellar spondylodiscites witer paravertebral abscesses <i>J. Teixeira da Costa, Olavo Lobo, A. C. Alves de Matos, M. Viana Queiroz</i> .....	42
<b>INTERNAL THEMES</b>	
- Gyant cell arteritis and polymyalgia rheumatica <i>J. A. Canas da Silva, Jaime C. Branco and M. Viana Queiroz</i> .....	49

### FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: Doutor M. Viana Queiroz. REDACTOR-CHEFE: Dr. Robert Pereira Martins.

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

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

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

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

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

Número avulso: 280\$00; US\$5.

### NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

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



### CHARLATANISMO E DOENÇAS REUMÁTICAS

*Charlatanismo é a designação que achamos mais apropriada para denominar uma certa pseudomedicina que anda rotulada eufemisticamente com os nomes pomposos de "medicina alternativa", "medicina paralela", "medicina naturista", "medicina tradicional", "paramedicina", "bioterapia", etc., etc.*

*Infelizmente não podemos levar a rir o charlatanismo, visto estas pseudo-medicinas serem, por vezes, mortais. Na verdade, se na maior parte dos casos elas não fazem nem bem nem mal, apenas lesando economicamente as suas vítimas (conhecemos casos em que os doentes nos procuraram em mísero estado físico e económico, por não poderem suportar encargos com pseudo-remédios de várias dezenas de contos de réis por semana) algumas vezes, porém, põem a vida dos doentes em risco, como por exemplo, a de várias mulheres jovens que conhecemos que, sofrendo de lupus eritematoso sistémico com envolvimento grave do rim, abandonaram os medicamentos que tomavam e começaram a tratar-se com "dieta macrobiótica" chegando ao Serviço de urgência do hospital em que trabalhamos agónicas. Algumas delas conseguiram, ainda, salvar-se mas, outras, infelizmente, acabaram mesmo por morrer, vítimas da sua ingenuidade, e de um sistema jurídico permissivo que dá a maior liberdade de acção a bruxos, curandeiros e a toda uma casta de oportunistas sem escrúpulos que vivem, e bem, parasitando os doentes.*

*Por outro lado, é gravíssimo o que se passa com certos meios de comunicação social portuguesa, que não têm escrúpulos em aceitar os mais incríveis anúncios e, o que é pior, em dar cobertura às iniciativas destes burlões. Nesse aspecto, a televisão é o paradigma da irresponsabilidade, chegando ao cúmulo de organizar uma série de programas sobre as "medicinas ditas paralelas ou alternativas", e ao ridículo folclórico de fazer anualmente a cobertura do Congresso dos Curandeiros em Vale de Perdizes, uma localidade castiça do nordeste transmontano. Vivem, de facto, estes "responsáveis" na Comunidade Económica Europeia ou estarão, ainda, mentalmente, na idade média?*



*Mas só que estas pessoas desconhecem, o mesmo acontecendo, aliás com a maioria dos doentes, é que os médicos, que são homens de ciência, não estão antecipadamente contra tudo o que é heterodoxo e que, aparentemente, não tem rigor científico. Pelo contrário, quando se anuncia um "remédio" ou uma "técnica" susceptíveis de poderem ser úteis aos doentes, ensaiam-nos em estudos científicos rigorosos, como aconteceu recentemente com o veneno de uma cobra americana, com uma dieta à base de gordura de peixe e com a acupunctura, todas se reclamando benéficas no tratamento da artrite reumatóide. Esses estudos, por exemplo, permitiram comprovar que o veneno da cobra americana e a dieta à base de gordura de peixe eram ineficazes, e que a acupunctura foi útil no tratamento da dor, mas revelou-se ineficaz no controlo do processo inflamatório reumatóide.*

*Aliás o problema da acupunctura em Portugal merece ser analisado com algum detalhe. A acupunctura não é uma burla, é uma medicina tradicional chinesa com milhares de anos e, portanto, com provas dadas na China, em França, nos Estados Unidos e noutros países em que constitui um verdadeiro curso de medicina com vários anos de duração.*

*O que é lamentável é que, em Portugal, esta medicina, salvo raras excepções, tenha caído nas mãos de pessoas que não estão preparadas para a praticar, limitando-se a espetar agulhas a torto e a direito, com objectivos tão diversificados como os de curar o cancro ou deixar de fumar! Haja, ao menos, senso, e não se destrua um meio terapêutico que se afigurava (antes de cair nas mãos de burlões e, portanto, de se desacreditar em Portugal) útil em certas situações. Sintetizando, a acupunctura não é uma burla, mas em Portugal, salvo raras e honrosas excepções, caiu nas mãos de burlões. E como em Portugal se afirma que "diz-me com quem andas e dir-te-ei quem és" e, ainda, "à mulher de César não basta ser honesta, é preciso parecê-lo", os raros e verdadeiros acupuncturistas portugueses estão, obviamente, mal acompanhados e desacreditados, o que é uma pena.*

*O charlatanismo não é exclusivo da Reumatologia, mas porque as doenças reumáticas são, na maior parte dos casos, de causa desconhecida e não têm, ainda, cura, os doentes reumáticos são o alvo preferido e privilegiado dos intérpretes desta pseudomedicina.*

*Efectivamente, estes doentes em consequência da sua incapacidade motora que, por sua vez, se reflecte sobre o seu psiquismo, deprimindo-os, são passivos, crédulos, sempre à espera da última novidade que há-de resolver os seus problemas e, assim, caem facilmente em todo o sistema de burlas meticolosamente montadas por verdadeiros profissionais.*

*O charlatanismo apresenta um certo número de características que permitem aos doentes avisados identificar, facilmente, estes burlões: Assim:*

- 1.º Oferecem sempre uma fórmula especial e secreta para "curar" o reumatismo;*
- 2.º Afirmam que as drogas, as radiografias, a cirurgia e outras técnicas prescritas pelos médicos são desnecessárias;*

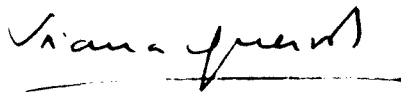


- 3.º Declaram conhecer a causa dos reumatismos, e falam em purgar o corpo dos venenos que o originam;
- 4.º Narram histórias mirabolantes de cura, sobretudo de cancros e, no caso particular da Reumatologia, de artrites reumatóides, e apresentam testemunhas das mesmas;
- 5.º Acusa os médicos de deliberadamente contribuírem para o atraso da medicina, ao não aceitarem os princípios das Medicinas ditas alternativas.
- 6.º Recusam-se a testar, em investigações científicas controladas rigorosamente, os seus métodos de cura;
- 7.º Os seus intérpretes são quase sempre professores, e fizeram diversos e prolongados estágios em países longínquos, nomeadamente na China. Nos seus "consultórios" ostentam, em regra, diplomas encaixilhados de cursos que frequentaram.

O número destes aventureiros "à solta" em Portugal é desconhecido mas como o fenómeno embora agudizado em Portugal, é universal, sabe-se, por exemplo, que em Inglaterra existem 20.000 praticantes, e que nos Estados Unidos o dinheiro gasto pelos doentes com o charlatanismo ascende à quantia astronómica de um bilião de dólares por ano.

Aos médicos cabe o papel de denunciar este vergonhoso estado de coisas e, sobretudo, a tarefa de esclarecer os doentes e a população em geral, com todos os meios ao seu alcance.

É isso que vimos fazendo, e vamos prosseguir, publicando no Boletim Informativo da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, na secção da Liga Portuguesa contra o Reumatismo, informações e conselhos para os doentes reumáticos.



ARTIGO ORIGINAL

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS PRIMITIVA\*\*

H. RICO LENZA\*

**RESUMEN** – El autor introduce el tema aportando datos sobre el coste, social y económico, que supone, en los países desarrollados, la alta incidencia de fracturas osteoporóticas, especialmente femorales. Pasa luego revista a las posibilidades terapéuticas de la enfermedad, desde las medidas generales, que incluyen dieta, ejercicio físico y control de tabaco y alcohol, hasta los diversos protocolos farmacológicos en una revisión crítica y actualizada de los mismos. Se incluye una amplísima bibliografía.

### INTRODUCCIÓN

La consecuencia más grave de la osteoporosis (OP) es la fractura. Esta conlleva no sólo la fractura en sí misma, sino también el reconocimiento de que los pacientes ingresados en un hospital, con fractura de cadera por OP, comparados con otros fracturados de cadera, por otras causas, tienen una tasa de mortalidad, en un 18 por 100, más alta (*Owen* y cols., 1982). Esto hace que, independientemente de la alta morbilidad de la enfermedad, su índice de mortalidad obligue a un rápido y efectivo tratamiento.

Naciones bien desarrolladas, como Gran Bretaña y USA, a través de estudios epidemiológicos (*Gallagher* y cols., 1980, y *Lewis*, 1981), indican que la incidencia de fracturas por OP está en aumento, señalando *Gallagher* y cols., (1980), que, si la vida se prolonga a los noventa años, puede esperarse que el 32 por 100 de las mujeres y el 17 por 100 de los hombres, es decir, el 24,5 por 100 de la población presentarán fracturas de caderas. En USA, la población se ha triplicado desde 1900 a 1960 y, el índice de fracturas es seis veces mayor, como consecuencia de la mayor supervivencia. Según *Owen* y cols. (1980), en USA la incidencia de fracturas de cadera por OP es de 7/10.000 habitantes y, para *Lewis* (1981), en Gran Bretaña, de 8/10.000. El coste de curación de una fractura de cadera es enorm, representando en USA una medida de 5.644 dólares (*Owen* y cols., 1980). La pequeña variación del índice de fracturas de cadera, calculadas en USA y Gran Bretaña, nos permiten extrapolar estos datos a nuestra población de unos 35 millones de habitantes; esto daría unas 26.250 fracturas de cadera al año, que multiplicadas por el coste en dólares, traducido a pesetas, representaría un total aproximado de 24.500 millones de pesetas al año, invertidas solamente para corregir las fracturas de cadera por OP. Si a estos gastos añadimos los derivados de las fracturas de Colles, de húmero, y las vertebrales, es obvio que las cifras, en pesetas, nos desbordan. Esto hace que, sobreañadida la elevada mortalidad (del 18 por 100) que presentan los pacientes OP con fractura de cadera, la enfermedad sea hoy un tema social de extraordinario interés en todo el mundo y, justifica la proliferación de reuniones, congresos y simposios, en número no inferior a dos al año, que sobre la enfermedad se organizan con carácter internacional, y el creciente interés en conocer mejor la enfermedad, que se muestra en todo el mundo, para así poder realizar campañas de prevención adecuadas y un razonado tratamiento de la misma, a la que un día *Paul Saville* llamó la «epidemia del futuro».

\*Jefe del Sector de Osteopatías.

\*\*Lição proferida no 3.º curso de Reumatologia para Pós-Graduados do Núcleo de Reumatologia do H. S. Maria. Lisboa, Novembro de 1985.



## TRATAMIENTO MEDICO DE LA OSTEOPOROSIS

Dentro de las OP tenemos que diferenciar, en cuanto al tratamiento se refiere, las primarias o idiopáticas, de las secundarias. De estas, muchas veces, no podremos suprimir la causa que desencadena la OP, como la toma de corticoides en una colagenosis, pero sí podremos evitar los efectos perjudiciales de los mismos.

En otras ocasiones, como en la OP diabética, al ser un proceso inherente a la propia enfermedad, tampoco nos va a permitir un tratamiento adecuado; sea como fuere, dentro del trridas a los hábitos sociales y medio de vida, y unas específicas, con bases patogénicas, que nos permitan esperar un rápido efecto terapéutico.

## MEDIDAS GENERALES

Cada día es más evidente que el alcohol y el tabaco (Rico, 1984; De Vernejoul y cols. 1983; Seeman y cols., 1983), son factores colaboradores en el desencadenamiento de la enfermedad y, se consideran como factores de riesgo para la misma (Seeman y cols., 1983). Tanto en hombres como en mujeres (Briggs, 1973; MacMahon y cols., 1982), el tabaco produce hipogonadismo y, por esta vía, favorece la OP. La influencia del alcohol es más amplia (Rico, 1984), pudiendo considerarse multisistémica y, por ello, muy importante. Paul Saville (1965) señaló, hace casi veinte años, que el alcohol es un factor muy importante en el desencadenamiento de la enfermedad. Desde entonces su influencia ha quedado muy bien comprobada (De Vernejoul y cols., 1983; Seeman y colaboradores, 1983). En adultos jóvenes, con OP idiopática, la influencia del alcohol y el tabaco, parece que es causa de una menor formación ósea (De Vernejoul y cols., 1983). Según Seeman y cols. (1983), el riesgo conjunto del tabaco y del alcohol, como desencadenantes de OP, varía con la edad, no ejerciendo influencias en los jóvenes. Considerando que el hábito de fumar y de beber son frecuentes en individuos con vida sedentaria, puede comprenderse que está disminuida la formación ósea (De Vernejoul y cols., 1983) y que su influencia no sea un factor de riesgo en los jóvenes (Seeman y cols., 1983), lógicamente más activos, físicamente, que los adultos mayores, lo que lleva a indicar que sea posiblemente el sedentarismo, como forma de vida, coincidente con el hábito de beber y fumar, el factor de riesgo más importante.

Que el sedentarismo o la inmovilización ocasionan osteoporosis es un hecho conocido (Uthoff y Jaworski, 1978; Donaldson y cols., 1970) y que el ejercicio previene la pérdida de hueso fisiológica ha sido comprobado (Smith y cols., 1981). Las influencias del mismo son consecuencia del estímulo de la actividad osteoblástica u osteoformadora que ocasionan (Woo y colaboradores, 1981), a través de los sistemas piezoelectricos, músculo-esquelético, señalados por Basset y Becker (1962). Recientemente se ha comprobado que las influencias de la inmovilización ocasionan, en sujetos sanos, un 14 por 100 de pérdida ósea en ciento veinte días (Anliker y Ruegsegger, 1983), y que el ejercicio incrementa, muy significativamente, la masa ósea (Jones y cols., 1977).

La dieta puede influir nocivamente en nuestro esqueleto, ya sea por su alto contenido en fósforo (Anderson y cols., 1970) o, el también alto en proteínas (Wachman y Bernstein, 1968) un alto contenido protéico, en la dieta, induce una mayor eliminación de calcio urinario (Chu y cols., 1975; Johnson y cols., 1970), y ocasiona un balance negativo de calcio que favorece el desarrollo de OP. El fósforo excesivamente abundante en las dietas de los países occidentales, por el aumento que ocasiona sobre la secreción de la parathormona (PTH) (Jowsey y cols., 1974), favorece la OP, lo que se ha comprobado en animales sometidos a dietas con alto contenido en fosfatos (Krook y cols., 1963; Joyce y cols., 1971). En humanos se comprobó una relación inversa entre fósforo y masa ósea (Mazess y Marther, 1974; Ellis y cols., 1972), lo que es claramente indicativo del perjudicial efecto de fósforo sobre el esqueleto y de los cuidados que tenemos que tener cuando prescribimos preparados con fósforo, circunstancia que ocurre, por desgracia, con más frecuencia de la necesaria.

El café, clásico remate de una comida abundante (con alto contenido proteico y fosfórico) y bien regado con alcohol, ocasiona, también, una aumentada eliminación urinaria de calcio (Heaney y Recker, 1982) y puede colaborar en el desarrollo de la OP.

El conocimiento y explicación, a nuestros pacientes, de estos factores de riesgo, es el primer paso obligado al instaurar el tratamiento de la OP. Conjuntamente a ello puede ser necesario, dadas las algias que ocasiona la enfermedad, el tratamiento sintomático del dolor. En un reciente trabajo realizado en Gran Bretaña, solamente en las zonas de Inglaterra y Gales, por Dixon (1983), a traves de la consulta efectuada a 244 cirujanos ortopédicos, de los que solamente con-

testaron 141, se demostró que los analgésicos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad y, de ellos, el más usado es un compuesto a base de dextropropoxifeno y paracetamol, y a continuación, el difunisol. Los opiáceos (petidina y buprenorfina), también son utilizados, lo que viene a demostrar la importancia, ocasional, del dolor osteoporótico. Este, derivado de las microfracturas vertebrales, o fracturas propiamente dichas, se acompaña, casi obligatoriamente de contractura muscular, por ello parece lógico y obligado el uso de relajantes musculares. Cualquier producto con diazepam puede cumplir esta función; también, la utilización de un sólo fármaco, analgésico más relajante muscular, puede ser adecuado y facilita la toma por el enfermo.

## TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La estandarización y seguimiento de protocolos terapéuticos, en la OP, sólo se ha realizado, de una forma adecuada y seria, a partir de los años 70 y desde entonces, las publicaciones aparecidas al respecto y los comentarios en reuniones y simposios, ha permitido conocer cuál puede ser el camino a seguir en el tratamiento de la enfermedad.

**Calcio:** Dentro de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la OP involutiva (postmenopáusica y senil), el calcio ha sido usado en atención a haberse postulado que un déficit de su ingesta (Nordin, 1960), una deficiente absorción intestinal del mismo (Caniggia y cols., 1963), o una mayor eliminación urinaria (Nordin, 1973), podrían ser la causa de la enfermedad. Actualmente se sabe que las necesidades de calcio aumentan con la edad (Marcus, 1982) y que, también con la edad, hay una deficiente absorción intestinal del mismo (Ireland Fortdman, 1973), y no todos, con la edad, padecen de OP, lo que parece indicar que, la menor ingesta o menor absorción intestinal del calcio, no son un factor desencadenante de la OP.

Estudios realizados en USA (1969) y Canadá (1973) han demostrado que toda la población ingiere menos calcio del necesario (un 30 por 100 menos). En estos estudios, realizados por la Administración de ambos países, se recomienda una ingesta media de 800 miligramos/día y, sobre esta ingesta media, encuentran un importante déficit. Actualmente se considera que las necesidades de calcio/día son cercanas a los 2 g/día; de ser así, el déficit de ingesta es mucho mayor que el encontrado en los estudios de la Administración americana y canadiense.

Spencer y cols. (1979), ven que suplementos de calcio, superiores a los 1.200 mg/día, no ejercen influencia alguna sobre el balance del mismo, y que suplementos de 800 mg/día dan, en un 40 por 100 de los casos, un balance negativo, que disminuye apreciablemente a un 14 por 100, al elevar la ingesta hasta 1.200 mg/día. Por ello recomiendan, como ingesta diaria, la de 1.200 mg/día en pacientes con OP.

De los estudios realizados sobre los efectos del calcio en el tratamiento de la OP, destacan los Recker y cols. (1977), que administran 1 g., de calcio/día a lo largo de dos años y comparan la evolución con la observada en un grupo de controles.

Valorando posteriormente, a los dos años de tratamiento, la masa ósea, encuentran que con el BMC, en ambos grupos se pierde hueso, y con radiogrametría múltiple, los tratados no pierden masa ósea; otro grupo de 18 pacientes es también estudiado y tratado con estrógenos más testosterona, los resultados conseguidos son superponibles a los obtenidos con el calcio, lo que lleva a indicar, a dicho autores, que el efecto del calcio es similar al de los estrógenos más testosterona. Totalmente contrario a este trabajo de Kecker y cols. (1977), en cuanto a los resultados, es el de Horsman y cols. (1977), que estudian los efectos del calcio y los estrógenos en dos grupos de mujeres con OPPM (24 y 19, sujetos respectivamente) y los comparan con 18 casos control.

El estudio se desarrolla en dos años y como suplemento de calcio dan 800 mg/día de calcio elemento, equivalente a unos 4 g., de calcio farmacéutico; al final de los dos años, en el grupo tratado con calcio, no encuentran cambios significativos, ni por radiogrametría ni por BMC. Sin embargo, con este último método, se evalúa la masa ósea en radio y cúbito, y si en radio no encuentran cambios, en el cúbito los tratados con calcio tienen más masa ósea, aun así no hay influencias positivas, y lo único que se consigue es una mínima estabilización de la masa ósea. Nordin y cols. (1980), tratan a 20 osteoporóticos con suplementos de calcio durante un año, al final de tratamiento la masa ósea, cuantificada como AC/AT metacarpiana, no muestra cambios comparada con controles de similar edad y sexo. A las mismas conclusiones llegan Christiansen y colaboradores (1981), después de dos años de tratamiento con suplemento de calcio, valorando la masa ósea con BMC.



**EVITAR  
A  
AGUDIZAÇÃO**

**TRATAR  
A**

**ARTROSE  
ARTRITE REUMATÓIDE**

**Feldene** PIROXICAM \* **20**

**APRESENTAÇÃO:**

Embalagem com 60 cápsulas de 10 mg de piroxicam P.V.P. 2287\$00 S.M.S. 457\$00  
Embalagem com 30 cápsulas de 20 mg de piroxicam P.V.P. 2239\$00 S.M.S. 448\$00  
Embalagem com 15 supositórios de 20 mg de piroxicam P.V.P. 1184\$00 S.M.S. 237\$00

Para mais informações sobre o produto solicitar a  
Laboratórios Pfizer S.A.R.L. Apartado 1402 — 1012 Lisboa Codex

**Pfizer**

**UMA VEZ  
AO DIA**



# Mobilisin<sup>®</sup>

creme

## Terapêutica anti-reumática directa

- **ANTI-INFLAMATÓRIO**

Estabiliza a membrana dos lisossomas impedindo a libertação de enzimas.

(Inibe os enzimas lisossómicos e a hialuronidase)

- **REGENERADOR DO TECIDO CONJUNTIVO**

Intensifica a circulação sanguínea.

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

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

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

LUITPOLD-WERK  
MÜNCHEN

Alemanha Federal



LUITPOLD  
DE PORTUGAL

LISBOA



Las infusiones intravenosas de calcio también han sido utilizadas en el tratamiento de las OP. *Pak* y cols. (1969), por un lado, y *Jowsey* y *Hode* (1969), por otro, en dos trabajos separados, cada uno de ellos con distintos aspectos, ven que el calcio intravenoso es efectivo en el tratamiento de la OP del varón. Dando 15 miligramos de calcio por kilo y día, vehiculados en suero salino con dextrosa al 5 por 100 (1 litro), observan que la superficie de resorción ósea disminuye y aumenta la formación de hueso, y hay una retención de calcio por el organismo. Sus resultados les llevan a sugerir que las infusiones intravenosas de calcio, son efectivas por la posibilidad de disminuir la secreción de parathormona y aumentar la de calcitonina. Es, que nosotros sepamos, la primera referencia a la posible implicación de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis. *Dudl* y cols. (1973), también con infusiones i.v. de calcio, tratan a cinco mujeres con OPPM a lo largo de quince meses, al final de los mismos no encuentran mejoría clínica y el contenido cálcico del organismo, cuantificado por activación neutrónica (TBCa), no varía; en las biopsias efectuadas, al final del tratamiento, no encuentran cambios con las previas. *Walton* y cols. (1975), más recientemente, confirman que la administración de calcio intravenoso no es eficaz en el tratamiento de la OPPM.

El análisis de estos trabajos, y las propias conclusiones de los autores, es que el calcio, por vía oral, no es útil en el tratamiento de la OP y, por vía i.v., sólo lo es en los hombres, y no en las mujeres. Esta discordancia, en cuanto al sexo, puede tener, hoy día, una lógica explicación, la que, cuando se realizaron los trabajos, año 1969, se desconocía. Tanto *Pak* y cols. (1969) como *Jowsey* y *Hode* (1969), hipotetizan que el efecto beneficioso, de las infusiones de calcio en los hombres, puede ser por disminuir la secreción de parathormona y/o aumentar la de calcitonina. En la OP la parathormona, fragmento PTH-C terminal, es normal (*Bouillon* y cols. 1979), y el fragmento PTH-N terminal está disminuido (*Riggs* y cols., 1976); de los dos fragmentos de la parathormona, solo PTH-N terminal es activo biológicamente y es el que está disminuido. Si está disminuido el fragmento activo de la parathormona es lógico pensar que las influencias de las infusiones de calcio, disminuyéndolo más, no son el mecanismo por el que actúan. La calcitonina basal no sufre cambios si comparamos mujeres con OPPM con postmenopáusicas normales (*Defetos* y cols., 1971). Con la edad los valores de calcitonina disminuyen (*Defetos* y cols., 1980; *Parthemore* y *Defetos*, 1979). La disminución de la calcitonina, con la edad, es más acusada en las mujeres que en los hombres y, a su vez, aquéllas pierden la capacidad de responder adecuadamente, con una mayor secreción de calcitonina, cuando se les administra calcio intravenoso (*Morimoto* y cols., 1980; *Defetos* y *Parthemore*, 1980), mientras que los hombres conservan dicha capacidad de respuesta. De esta forma, si los valores de la parathormona biológicamente activa (PTH-N terminal), están disminuidos en la osteoporosis (*Riggs* y cols., 1976; *Gallagher* y cols., 1980) y la administración intravenosa de calcio aumenta la secreción de calcitonina en los hombres y no en las mujeres (*Morimoto* y cols., 1980; *Defetos* y *Parthemore*, 1981), es fácil comprender que sólo en los hombres este tipo de tratamiento se haya mostrado eficaz, y que sea efectivo por la capacidad de respuesta secretora de calcitonina que conservan los hombres y que fracase en las mujeres, por la anulación de dicha capacidad de respuesta.

**Fósforo:** La supuesta utilización de los fosfatos, en el tratamiento de la OP, se basó en el hecho de que disminuían la calciuria, lo que se interpretó como prueba de depósito cálcico en el esqueleto (*Goldsmith*, 1970). Hoy se sabe que este planteamiento es erróneo, el depósito de calcio ocurre, perjudicialmente, en los tejidos blandos y que, el aumento de los fosfatos séricos, no solamente ocasionan varios tipos de patología grave incapacitante (*Smith*, 1981; *Rico* y cols., 1984), sino que en la OP los suplementos de fosfatos del orden de 1.000 mg/día ocasionaron una disminución de las superficies de formación ósea y un aumento de las de resorción, lo que agravó más la enfermedad (*Goldsmith* y cols., 1976).

La ingesta de fosfatos estimula, tanto en hombres (*Jowsey* y cols., 1974) como en animales (*Krook* y colaboradores, 1963; *Anderson* y cols., 1970 *Joyce* y colaboradores, 1971), la secreción de parathormona y aumenta la actividad osteoclástica, lo que se traduce en una mayor destrucción de hueso. Por ello, su uso en esta patología, así como en cualquier otra, si exceptuamos los raquitismos u osteomalacias hipofosforémicas está totalmente contraindicado. Hay unos curiosos trabajos que correlacionan el tipo de dieta, dependiente de su contenido en fosfatos, con la masa ósea. Se valoró ésta en un grupo de esquilmales, comedores exclusivamente de carnes (la principal fuente de fosfatos), y se comparó con la de un grupo de similar edad y sexo de omnívoros, comprobándose en éstos más masa que en aquéllos (*Mazess*, 1970; *Mazess* y *Marther*, 1974). Otro estudio compara, con los mismos condicionamientos, omnívoros con vegetarianos y, en esta ocasión, eran los vegetarianos (menor o casi nula ingesta de fosfatos), los que tenían más masa ósea (*Ellis* y cols., 1972).

Estudios muy bien llevados a término, y con extraordinario rigor científico, han demostrado que, en los países occidentales, donde la dieta se compone de alimentos muy ricos en fosfatos, durante el período postpandrial hay un aumento de los niveles sericos de la parathormona (Reis y cols., 1970); y es sabido, y ya comentado que la lesión ósea inducida por los fosfatos es consecuencia de una aumentada actividad osteoclástica (Jowsey y Balasubramaniam, 1972; Goldsmith y cols., 1976) por lo que se aumenta la destrucción de hueso y el efecto es más perjudicial que beneficioso.

En el Simposium Internacional sobre Osteoporosis, en Jerusalén, junio de 1981, Caulin y cols., utilizan la asociación conjunta de fósforo con calcitonina en el tratamiento de la OP, e indican una ganancia del 27 por 100 en la masa ósea trabecular, secundaria a una aumentada actividad osteogénica inducida por los fosfatos. Este trabajo, su título y todo el equipo firmante, es el mismo que el publicado, un año antes, por Rasmussen y cols. (1980). Los autores, en la introducción del mismo, justifican la utilización del fósforo ya que, al aumentar la secreción de parathormona, como así indican que ocurre, serviría de estímulo sobre la actividad de las células óseas osteoformadoras y, de esta forma se incrementaría la formación de hueso. Este planteamiento, a la luz de los conocimientos actuales sobre el origen de las células óseas, es erróneo; en ellos es comprensible ya que postulaban una teoría, sobre la diferenciación de las células óseas, hoy no admitida (Rico y Diaz Mediavilla, 1982). Por otro lado, si los fosfatos elevan la parathormona, es lógico que se presente una mayor actividad osteoclástica que osteoblástica y, según los autores, esto no ocurre; lo que puede ser debido a la acción de la calcitonina como inhibidora específica del osteoclasto (Friedman y Raisz, 1965); de esta forma, la inhibida actividad osteoclástica puede dar lugar a que, al no destruirse hueso, la formación ósea sea mayor y puede justificarse los resultados encontrados por los autores. En este sentido es muy demostrativo el trabajo de Riggs (1979), en un estudio comparativo con la utilización de fosfatos, calcitonina y otros fármacos, en el tratamiento de la OP y que comentaremos al hablar de la calcitonina. Sea como fuere, el planteamiento de los autores es erróneo y los resultados, obtenidos con la utilización de fosfatos incomprensibles fisiológicamente, dada la elevación significativa que encuentran de la parathormona, siendo un hecho reconocido el que la parathormona inhibe la actividad osteoblástica (Flanagan y Nichols, 1965).

**Flúor:** No existe un condicionamiento causal que haya motivado el uso del flúor, y su introducción dentro del arsenal terapéutico de la OP. En estados de intoxicación crónica por flúor (fluorosis), tiene lugar un fenómeno de osteosclerosis y osificaciones extraesqueléticas, así como un claro incremento de la masa ósea, según se comprobó en habitantes de zonas de alto contenido de flúor en las aguas (Sinhg y colaboradores, 1963).

El flúor puede ser uno de los constituyentes del hueso (Eanes y Posner, 1970) donde puede reemplazar al calcio en el cristal de hidroxiapatita, dando lugar a la fluorhidroxiapatita (Zipkin y cols., 1963), que, al ser menos soluble en agua que la hidroxiapatita, es más resistente a la resorción ósea. La absorción de flúor es fácil por vía intestinal e igual por inhalación, lo que facilita su intoxicación (Faccini, 1969). El flúor sobre el hueso, ocasiona un aumento de la formación ósea por estímulo directo sobre el osteoblasto (Rich y cols., 1964; Burkhart y Jowsey, 1968).

Esto puede generar osteomalacia, como ha sido comprobado (Baylink y Bernstein, 1967), y justificarse el hallazgo de hiperparatiroidismo secundario encontrado, tanto en hombres (Bernstein y Cohen, 1967) como en animales (Faccini, 1969; Henrikson y colaboradores, 1970), de esta forma es fácil comprender que el hueso producido por el efecto del flúor, sobre el osteoblasto no sólo sea anormal (Briancon y Meunier, 1980), sino que sea más frágil (Nordenborg y cols., 1971; Wolinsky y cols., 1972), y que se haya encontrado una mayor superficie de resorción ósea (Bernstein y cols., 1966; Ringe y colaboradores, 1978; Ryckewaert y cols., 1972), aunque dichos efectos puedan minimizarse con la asociación de calcio y vitamina D (Jowsey y cols., 1972). El efecto del flúor ocasionando osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario fue también señalado por Weidmann y Weatherell (1962).

La utilización de flúor, asociado a sales de calcio y vitamina D, propuesta como ya indicamos por Jowsey y cols. (1972), es la forma actualmente más utilizada en el tratamiento de la OP. Las dosis de flúor, en forma de fluoruro sódico, son de 50 mg/día, de calcio 1 g. y de vitamina D entre 400 UI/día a 40.000 UI/semana. Nosotros, con esta pauta (Rico y colaboradores, 1979) hemos encontrado una significativa disminución de la hidroxiprolinuria en pacientes con OP, aunque radiológicamente no hayamos visto mejoría. A largo plazo las ganancias de masa ósea son mínimas y no significativas (Rico y Espinós, 1982), Briancon y cols. (1981) indican que, a los dos años de tratamiento, con esta triple combinación se reduce el número de fracturas y se incrementa la masa ósea trabecular. Rosen y cols. (1975), encuentran un aumento de la masa ósea trabe-



cular con la utilización del flúor, también señalada por *Schnitzler* (1981) y por *Riggs* (1983), aunque a nivel periférico, el hueso cortical esté disminuido (*Nordenborg* y cols., 1971; *Wolinsky* y cols., 1972; *Riggs*, 1983). Con estudios histológicos, *Reutter* y *Olah* (1978), señalan que el flúor ocasiona un aumento del hueso trabecular, y *Bang* y cols. (1978) muestran los mismos resultados, pero indican que está aumentada la porosidad intracortical, lo que puede justificar la ya comentada fragilidad que, en los huesos largos, ocasiona el flúor.

*Rich* y *Ensink* (1961), fueron los primeros en utilizar el flúor en el tratamiento de la OP, señalando un efecto positivo; años más tarde, *Rich* e *Ivanovich* (1965), en un caso de severa OP, vuelven a confirmar buenos resultados. *Franke* y cols. (1974) tratan a 46 pacientes con dosis de flúor entre 20 y 60 miligramos/día, sin suplementos de calcio, e indican que, en 2/3 de los casos, hay una disminución significativa del dolor; histológicamente encuentran aumento de la formación ósea. Estudios realizados a largo plazo, con fluoruro sódico asociado a calcio y vitamina D, demostraron en manos de *Ringe* y colaboradores (1978) que la masa ósea cuantificada como BMC, disminuía después del tratamiento; a las mismas conclusiones llegan *Dambacher* y cols. (1978), después de tratar a 16 pacientes cuya masa ósea, cuantificada por BMC en la porción distal del radio, disminuyó significativamente de  $0,72 \pm 0,04$  a  $0,68 \pm 0,03$  y por radiogrametría observan una disminución de la cortical femoral y metacarpiana. Este efecto, de disminuida cortical, puede ser consecuencia de la aumentada resorción ósea, posiblemente parathormona dependiente que ya hemos señalado se ha observado tanto en hombres como en animales.

Unos recientes trabajos, sobre la utilización del flúor, merecen ser comentados con especial interés. *Parsons* y cols., 1983, tratan a 34 pacientes con fluoruro sódico, entre 20 a 40 mg/día, vitamina D de 50.000 a 150.000 UI/semana y 1 g de calcio elemento (equivalentes a 4 g de calcio farmacológico) al día.

Sus pacientes muestran, en un 80 por 100, aumento del volumen óseo trabecular y no cambios en el hueso cortical. Lo más importante es el elevado número de complicaciones que se presentan (tabla I), lo que de por sí ya hace contraindicado su uso. Otro trabajo, de *Riggs* (1983), indica que la dosis óptima de flúor, en forma de fluoruro sódico, es de 60,75 mg/día, con un suplemento cálcico de 1.500 mg. Con dosis menores de 30 mg/día de flúor no aumenta la formación ósea y con superiores a 90 miligramos/día se produce hueso anormal, y se elevan muy significativamente los efectos secundarios. Estos se presentan, a nivel gástrico y reumático, entre el 33 al 50 por 100 de los enfermos; el mecanismo de estos secundarismos, según el autor, es desconocido y desaparecen a las tres semanas de interrumpir el tratamiento. Los efectos positivos se presentan, con ganancia de masa ósea en hueso trabecular y negativamente hay pérdida de hueso cortical. *Riggs* y cols. (1982), en un seguimiento a lo largo de doce años de tratamiento en pacientes con osteoporosis con distintas pautas y, en estudios comparativos con calcio sólo, flúor más calcio, calcio con estrógenos y flúor más calcio y estrógenos, en todos con suplementos de vitamina D, observan que el grupo tratado con calcio reduce la tasa de fracturas al 50 por 100, mientras que el grupo tratado con calcio y flúor, y el de calcio y estrógenos lo hacen al 25 por 100 y, más significativamente, el grupo tratado con calcio, flúor y estrógenos. Dado que todos los grupos tomaban la misma cantidad de vitamina D, indican la no utilización de la misma en el tratamiento de la OP. Los efectos secundarios encontrados fueron tan importantes como los comentados anteriormente y superponibles a los de *Parsons* (tabla I) y a los que el propio *Riggs* (1983) reconoce en su trabajo que encontraron otros autores (tabla II). Aunque el grupo tratado con flúor, calcio y estrógenos, fue el que tuvo menos fracturas, un 13 por 100 de las pacientes fueron histerectomizadas por causa de los estrógenos. Otro trabajo de *Riggs* y colaboradores (1981), comenta los mismos resultados de esta triple terapia, flúor más calcio más vitamina D, en 36 pacientes (24 con OPPM, cinco OP no menopáusica y siete hombres con OP), donde se presentaron efectos secundarios graves en el 42 por 100 de los casos. En siete casos melenas y vómitos, teniendo uno de ellos un claro úlcus postflúor; en un 45 por 100 se presentó una nueva fractura vertebral en el primer año de tratamiento y, por BMC no aparecieron cambios, teniendo, 15 de los 36 pacientes, fractura de cadera al año siguiente de suspender el tratamiento. Estas conclusiones les llevan a no indicar su uso en el tratamiento de la OP.

*Inkovaara* y cols. (1975), utilizando dosis de 50 miligramos/día de fluoruro sódico, encuentran a los seis meses de tratamiento que el grupo de pacientes presentan más fracturas que un grupo similar de pacientes que ingerían placebo; la artrosis fue también un hallazgo más frecuente en el grupo tratado. *Kleerekoper* y cols. (1981) tratan con flúor, calcio y vitamina D, de una forma intermitente, a 56 pacientes con OP (53 mujeres y cinco hombres), con períodos alternativos de seis a nueve meses; encuentran ganancia en el hueso trabecular y no cambios bioquímicos. De nueve casos en los que realizaron biopsia, en dos había signos evidentes de osteomalacia.



# REUMON CREME

## ETOFENAMATO

### INDICAÇÕES

#### REUMATISMOS INFLAMATÓRIOS

Artrite reumatóide  
Espondilite anquilosante  
Outras artrites

#### REUMATISMOS DEGENERATIVOS

Espondilartrose  
Gonartrose  
Coxartrose

#### REUMATISMOS ABARTICULARES

Tendinite  
Epicondilite  
Periartrite escápulo-umeral  
Miosites

#### TRAUMATOLOGIA

Contusões  
Distensões  
Entorses  
Luxações  
Edema traumático  
Sequelas de fracturas  
Flebites e Tromboflebites pós-traumáticas

#### SÍNDROMES DA COLUNA VERTEBRAL

Cervicalgias  
Dorsalgias  
Lombalgias  
Ciatalgias

#### COMPOSIÇÃO

Etofenamato.....100 mg/g de creme

#### APRESENTAÇÃO

Bisnaga de 100 g de creme (P.V.P. = 980\$00)

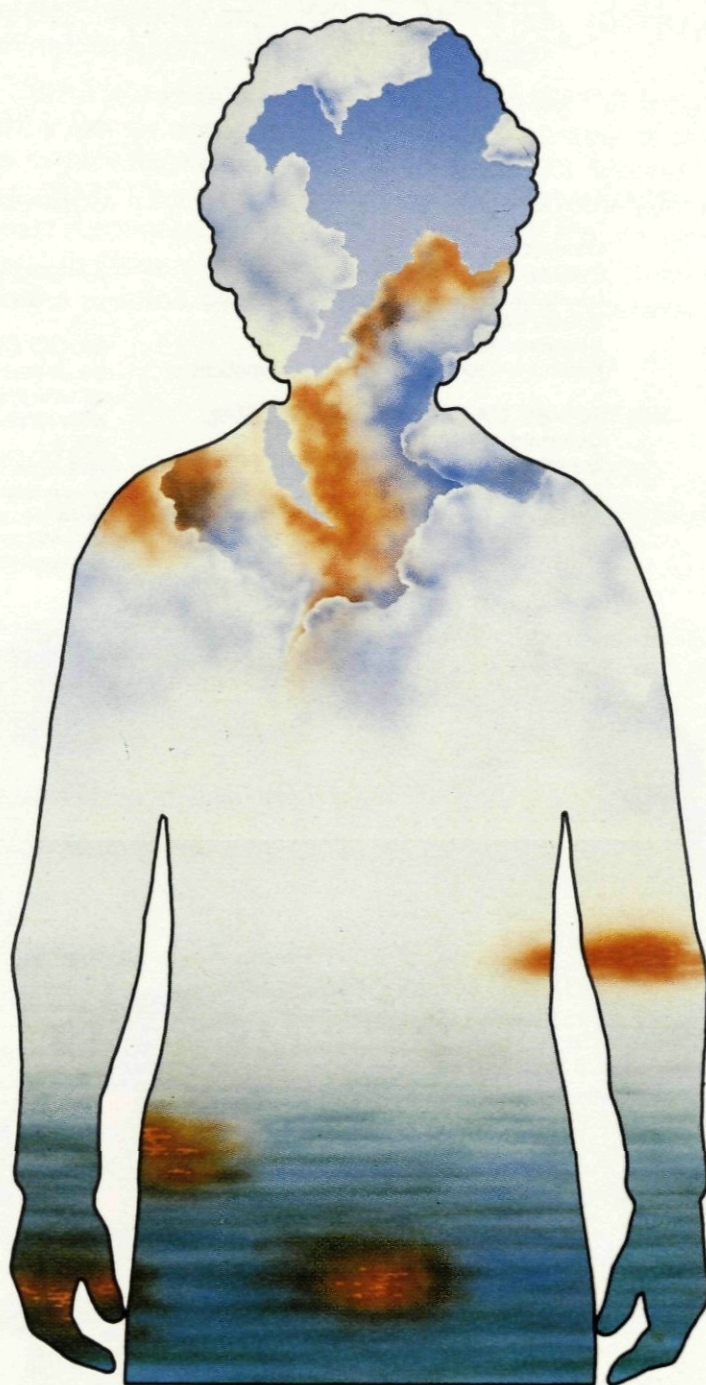
#### MODO DE USAR

De um modo geral recomenda-se a aplicação, 3-4 vezes por dia, de uma tira de 5-10 cm de creme, de acordo com a superfície da área afectada, massajando-se cuidadosamente até completa absorção.

A duração do tratamento é variável, de acordo com a situação clínica a tratar. O efeito terapêutico, pode levar alguns dias a manifestar-se, pelo que não é aconselhável o abandono precoce do tratamento, o qual deverá prolongar-se cerca de 2-3 dias após o desaparecimento da sintomatologia.








# Froben


a escolha internacional  
para tratamento de inflamação

**Apresentação**

Embalagem de 50 grageias a 100 mg-Esc. 1.702. \$50  
Embalagem de 100 grageias a 50 mg-Esc. 1.747. \$50  
Embalagem de 12 supositórios a 100 mg-Esc. 635. \$00

Comparticipado pelos SMS e ADSE

 The Boots Company, PLC  
Nottingham, Inglaterra

 Paracélsia,  
Industria Farmacéutica S.A.R.L.,  
Rua Antero de Quental,  
639 4201 Porto Codex.



*Meunier* y cols. (1981), en 66 pacientes con OP (55 mujeres y 11 hombres), con 50 mg. de fluoruro sódico, 1 g. de calcio elemento 24 por 100, en un 10 por 100 de los casos coexistían, por histología, un defecto de mineralización del hueso neoformado.

La elevada incidencia de fracturas que ocurren en pacientes tratados con flúor (*Glimet* y cols., 1980; *Leroix* y cols., 1983), y las ya comentadas, así como las que se presentan en pacientes en tratamiento con productos organofluorados (*Prost* y cols., 1978; *Meunier* y cols., 1980; *Lerioux* y cols., 1983; *Bregeon* y cols., 1980), junto con sus otros efectos secundarios, hacen que el flúor no se utilice actualmente en el tratamiento de la OP; sólo en la diabética, donde el mecanismo patológico es una menor formación ósea, está justificado su utilización, pero siempre con severa vigilancia de sus graves y grandes efectos secundarios. Los efectos positivos son mínimos. *Hansson* y

TABLA I  
**COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO  
 CON FLUORURO SODICO, CALCIO Y VITAMINA D  
 EN 34 PACIENTES**  
 (Parsons y cols., 1983)

	(%)
Gastrointestinales.....	33
Dolores esqueléticos o en fascias.....	20
Hipertensión arterial postratamiento.....	18
Fracturas de cuello femoral.....	15
Otras fracturas.....	9
Cálculos renales.....	6
Osteofitosis.....	6

TABLA II  
**INCIDENCIA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
 DEL TRATAMIENTO CON FLUOR  
 EN LA OSTEOPOROSIS**  
 (Recopilada de varios autores por B. L. Riggs, 1983)

	Gás- tricos (%)	Reumá- ticos (%)
Chuld y cols. (1977).....	15	12
Franke y cols. (1978).....	—	35
Reutter y cols. (1978).....	7	44
Ringe y cols. (1978).....	9	48
Riggs y cols. (1980).....	20	31
Briancon y Meunier (1981).....	24	30
Harrison y cols. (1981).....	3	10
<b>TOTAL.....</b>	<b>15</b>	<b>31</b>

*Roos* (1978) encuentran una ganancia de un 1 por 100, después de diez y ocho meses en hueso vertebral cuantificado por BMC; otros autores, como ya hemos indicado, señalan que sólo cambios positivos, de haberlos, pueden observarse después de dos años de tratamiento ininterrumpido.

*Difosfonatos o bifosfonatos*: Son sustancias sintéticas de similar estructura y acción que los pirofosfatos y que al administrarse, y no ser hidrolizados por el organismo, continúan circulando. Fueron primeramente utilizados en la industria y, su aplicación en Medicina se basó en que al recubrir el hueso podían impedir su resorción (*Fleisch* y cols., 1969).

Aunque los bifosfonatos se han utilizado, con discutidos resultados, en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (*Canfield* y cols., 1977; *Nagant* y colaboradores, 1979; *Bijvoet* y cols., 1972), *Fleish* (1979), el más reconocido estudioso de los difosfonatos, y al que se debe el nombre de bifosfonatos (*Fleish*, 1983), reconoce que no hay datos que confirman su posible uso en la osteoporosis y, que la inhibición ósea que inducen es de mecanismo desconocido. *Fleish* y cols. (1969), *Russell* y cols. (1970) y *Minkin* y cols. (1974) señalan que los bifosfonatos impiden la resorción ósea y se oponen a la acción de la PTH sobre el hueso. En animales (*Gasser* y cols., 1972; *Yarrington* y cols., 1977), así como en humanos inmovilizados (*Lockwood* y cols. 1975), con la utilización de bifosfonatos se ha demostrado una menor eliminación de hidroxiprolina urinaria, ampliamente señalada en la enfermedad ósea de Paget e indicativa de una menor resorción ósea. Independientemente de la enfermedad de Paget se han utilizado en hipercalcemias, de distinto origen, con resultados aceptables (*Chapuy* y cols., 1980, *Douglas* y cols., 1980).

En estudios experimentales en animales, *Jowsey* y colaboradores (1970), vieron que todos los tratados fallecían por insuficiencia renal aguda y, en las biopsias y 8.000 UI de vitamina D al día ven un aumento en el volumen óseo trabecular, no cambios con BMC ni bioquímicos. La valoración de las deformidades vertebrales reflejó, en el grupo de OP primaria, un 36 por 100 de nuevas fracturas en el primer año de tratamiento y un por 7 por 100 en el segundo; en el grupo de OP secundaria un 45 por 100 el primer año y un 18 por 100 en el segundo. Los efectos secundarios fueron de índole reumática en el 30 por 100 y gastrointestinales en el de hueso encuentro un aumento del tejido osteoide, hallazgos similares a los de *Francis* (1969), que indican una falta en la mineralización ósea inducida por los bifosfonatos. Otros autores (*Saville* y *Heaney*, 1972), no encuentran incremento en la masa ósea ni disminución en el número de fracturas, en pacientes tratados con bifosfonatos. *Gennari* (1981, comunicación personal), en un grupo de pacientes osteoporóticos, tratados con bifosfonatos encuentran, a dosis altas, un aumento del AMPc nefrogénico, justificativo de aumentada actividad paratiroidea, y a dosis bajas de 5 mg/kg/día, una menor eliminación urinaria de hidroxiprolina, indicativa de una menor resorción ósea, histológicamente ven un aumento de la matriz osteoide no mineralizada, es decir, osteomalacia.

*Hahnel* y cols. (1976) utilizan los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis que inducen los dicumarínicos y señalan resultados positivos. De los varios bifosfonatos que existen, los llamados de segunda generación, como es el APD, es el más activo, inhibiendo la resorción ósea (*Sinode* y cols., 1983). La experiencia en animales, independientemente de la señalada por *Jowsey* y cols. (1970), es indicativa de que produce fracturas óseas (*Hassing* y cols., 1977). La tendencia de los bifosfonatos a producir osteomalacia es grande (*Russel* y cols., 1974), lo que puede justificar la asociación de fracturas con su uso. Los efectos secundarios referidos a dolor abdominal (*Canfield* y cols., 1977) y producción de osteomalacia (*Russel* y cols., 1974), así como el hiperparatiroidismo secundario que ocasionan (*Delmas* y cols., 1982), su acción citolítica (*Fort* y cols., 1978), inmunosupresora (*Bijvoet* y cols., 1981) y las graves alteraciones hematológicas que ocasionan (*Kuntz*, 1983, comunicación personal), hacen que su uso sea cada día menor. *Fleisch* (1983), en uno de sus últimos trabajos, persiste en la no reconocida utilización de los mismos en el tratamiento de la osteoporosis.

*Estrógenos*: Desde la descripción de *Albright* y colaboradores (1940), que definen a la osteoporosis como postmenopáusica y consecuentemente como hipogonadal, los estrógenos se postularon como una forma de tratamiento de la enfermedad. Veinticinco años después, *Heaney* (1965), y *Jasani* y colaboradores (1965) indican que los estrógenos protegen al hueso de la acción de la PTH y que, por este mecanismo, son útiles en el tratamiento de la osteoporosis. Poco después, *Katz* (1968) y *Kappas* (1968), demuestran que los estrógenos, *in vivo*, impiden la resorción ósea y disminuyen la eliminación urinaria de hidroxiprolina en enfermedades con alto turnover óseo. Todo ello contribuyó a la utilización de los estrógenos en el tratamiento de la osteoporosis.

En 1969, estudiosos de la clínica Mayo de USA, *Riggs* y cols. (1969), señalan que los estrógenos disminuyen el calcio sérico y el fósforo sérico, por la posibilidad de inhibir la resorción ósea. Estos mismos autores, pocos años después (*Riggs* y cols., 1973), indican que los estrógenos, a través de la disminución del calcio sérico, aumentan la PTH y ocasionan una aumentada resorción

de hueso con una formación ósea normal. Este mismo planteamiento se había hecho, un año antes, en estudios a corto y largo plazo en mujeres osteoporóticas tratadas con estrógenos, en las que encontraban una aumentada resorción de hueso y una disminuida formación, por lo que sus efectos, a largo plazo, eran más perjudiciales que beneficiosos.

*Lindsay y cols.* (1976), en tratamientos a largo plazo, señalan que la prevención de la osteoporosis postmenopáusica puede realizarse con la utilización de estrógenos. Dos años más tarde (*Lindsay y colaboradores*, 1978), después de cuatro años de tratamiento continuado con estrógenos, indican que las mujeres sometidas a tratamiento, cuando se les suspenden el mismo, tienen una pérdida de masa ósea tan importante (2,5 por 100/año) que anula la ganancia conseguida durante el tratamiento. Los mismos resultados confirman otra vez, dos años más tarde (*Lindsay y cols.*, 1980), indicando en esta ocasión, que los estrógenos, en las ovariectomizadas, inhiben la acentuada pérdida de hueso que sigue a la operación. Un año antes (*Lindsay y cols.*, 1979) habían señalado que el estradiol no ejercía influencias sobre el esqueleto y que, un producto sintético, el Tibolone, sí los tenía. En esta ocasión encuentran que la excreción urinaria de hidroxiprolina se correlacionó, significativamente, con la de cortisol libre en orina y que, esta circunstancia, puede ser de interés bajo el punto de vista etiológico.

El grupo de Leeds, del Reino Unido, es un defensor de los estrógenos en el tratamiento de la enfermedad. *Horsman y cols.* (1977), señalan que la asociación de estrógenos e calcio, ocasiona una disminución de la resorción endóstica y un aumento de la aposición perióstica y que, estos resultados, son efecto de los estrógenos y no del calcio. En otro estudio (*Nordin y cols.*, 1980), hacen cinco grupos de pacientes con un tratamiento distinto en cada grupo, y los comparan con otro grupo control sin tratamiento. Los controles pierden masa ósea en un porcentaje del 0,7 por 100/año; el grupo tratado con vitamina D, pierde el 1,2 por 100/año, mientras que, dos grupos tratados con hormonas (con o sin suplementos de vitamina D), ganan el 0,4 por 100/año de masa ósea, indicando, por sus resultados, la utilidad de los estrógenos en el tratamiento de la osteoporosis.

*Recker y cols.* (1977), tanto por radiogrametría como por BMC, en 18 mujeres con OPPM, no encuentran cambios positivos posttratamiento con estrógenos aunque asocian a los estrógenos testosterona, e indican que, el efecto de los estrógenos previniendo la pérdida de masa ósea, es similar al del calcio.

Estas diferencias en los resultados, comparando el trabajo de *Recker y cols.* (1977), con el de *Nordin y cols.* (1980), sólo pueden ser debidas a que *Recker y cols.* (1977), asocian testosterona a los estrógenos. *Lindsay y cols.* (1980), utilizando anabolizantes en 33 mujeres con OPPM, después de dos años de tratamiento, encuentran, aunque pequeña una ganancia de un 0,05 por 100 de masa ósea por año. *Chesnutt y cols.* (1977) también encuentran resultados positivos con anabolizantes más recientemente. De influenciar positivamente sobre la masa ósea los anabolizantes y el no encontrar cambios en el grupo de *Recker y cols.* (1977), que utilizan estrógenos con anabolizantes, nos podría hacer pensar en un efecto negativo de estos últimos a largo plazo, como ya habían señalado *Riggs y cols.* (1972), lo que hace, parcialmente incomprensibles los resultados obtenidos por *Nordin y cols.* (1980).

*Christiansen y cols.* (1981), con estrógenos y gestágenos, por BMC en extremidad distal del radio, consiguen una ganancia del 1,2 por 100/año. *Jensen y cols.* (1982) comparan los resultados al tratar a un grupo de mujeres con OPPM con estrógenos y gestágenos con los habidos en otro grupo en tratamiento con 1,25 (OH)2D3; este último grupo pierde masa ósea, mientras que en el primero se incrementa. Los estrógenos (*Weiss y cols.*, 1980), en un amplio grupo de mujeres con OPPM, disminuyeron la incidencia de las fracturas de cadera y de Colles; las mismas conclusiones son referidas por *Hutchinson y cols.*, en 1979. Un efecto positivo sobre la masa ósea, inducido por los anticonceptivos fue señalado por *Goldsmith y Johnston* (1975). *Gallagher y Nordin* (1975), *Dequeker y cols.* (1977) y *Lindsay y colaboradores* (1978), indican que los progestágenos tienen, sobre el hueso, los mismos efectos que los estrógenos, aunque su uso no ha sido tan ampliamente utilizado.

El efecto carcinogénico de los estrógenos está ampliamente documentado (*Hammond y cols.*, 1979; *Ocasional Survey*, 1981; *Tikkamen y Nikkils*; *Smith y colaboradores*, 1975; *Ziel y Finkle*, 1975; *Mack y colaboradores*, 1976; *Antunes y col.*, 1979; *Jick y colaboradores*, 1979; *Quinley y Hammond*, 1979; *Studd y Thom*, 1979). Los progestágenos contrarrestan esta acción (*Thom y cols.*, 1979; *Nachtigall y colaboradores*, 1979), lo que hace incomprensibles, hasta cierto punto, el que no se hayan utilizado en el tratamiento de la OPPM, al menos, con la profusión que los estrógenos.



Dos aspectos son «tremendamente importantes» al juzgar la acción de los estrógenos sobre el hueso: primero, los estrógenos no tienen receptores en el hueso (*Ken* y cols., 1978; *Van Paasen* y cols., 1978), lo que justifica una falta de acción directa de los mismos sobre el hueso; y segundo, *in vitro* los estrógenos no inhiben la resorción ósea (*Lisvoka*, 1976; *Caputo* y cols., 1976), lo que es también indicativo de esa falta de acción directa de los mismos sobre el hueso y obliga a considerar que, *in vivo*, los estrógenos tienen que mediatizar su acción, inhibidora de la resorción ósea, a través de algún mecanismo. *Klotz* y colaboradores (1975) en un trabajo que parece olvidado y que es justo recordar, son los primeros, que nosotros sepamos, en indicar que los estrógenos aumentan la secreción de calcitonina. Un año más tarde, su mismo equipo (*Delorme* y cols., 1976), confirman los primeros hallazgos y sugieren, como habían indicado anteriormente, que la inhibición de la resorción ósea ocasionada por los estrógenos, puede ser a través de la elevación que ocasionan de la calcitonina, también sugerido por otros autores (*Manolagas* y cols., 1979; *Nordin* y cols., 1980; *Hillyard* y cols., 1978; *Gordan*, 1978) y confirmado por varios estudiosos (*Stevenson* y cols., 1981; *Stevenson*, 1980; *Morimoto*, 1980), y que, nosotros mismos, pensamos es así.

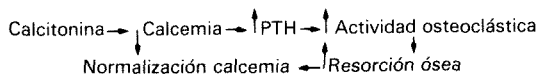
Si los estrógenos elevan la PTH y la CT (*Riggs* y colaboradores, 1972 y 1973; *Stevenson* y cols., 1981) y los efectos del calcio, que disminuye la PTH y eleva la calcitonina, son los mismos sobre el hueso que los de los estrógenos (*Recker* y cols., 1977) parece evidente que, en ambos casos, la acción es derivada del efecto de elevar la calcitonina.

*Inkovaara* y cols. (1983) estudian a 327 pacientes con osteoporosis tratados con varios fármacos, y los comparan con un grupo control tratado con un grupo control tratado con placebos. En el grupo tratado con anabolizantes, asociados con calcio y vitamina D, y en otro grupo, tratado con anabolizantes y vitamina D, el número de fracturas que se presentaron, a través de varios años de tratamiento no diferían de las habidas en el grupo tratado con placebo, y la mortalidad era mayor, por coronariopatía, en los grupos en que se daban anabolizantes, por ello no recomiendan su uso en el tratamiento de las osteoporosis. *Aloia* y cols. (1981), después de dos años de tratamiento con metandrostenolona, no encuentran cambios positivos en el BMC ni en el TBCa; *Chesnutt* y cols., 1977, refieren resultados similares, utilizando la misma droga, a los de *Aloia* y cols. (1981), encontrando, en el 50 por 100 de sus pacientes, una elevación significativa de las transaminasas.

**Calcitonina:** En 1961, *Coop* y cols., describen que la perfusión del complejo tiroides-paratiroides del perro, liberaba una substancia que descendía el calcio plasmático y que denominaron calcitonina. Dos años más tarde, *Hirsch* y cols. (1983), encuentran en la glándula tiroidea de la rata un factor hipocalcemiante al que llaman tirocalcitonina; estos mismos autores, un año después (*Hirsch* y cols., 1964), reconocen que la calcitonina y tirocalcitonina son la misma sustancia.

El efecto hipocalcemiante, inducido por la calcitonina, es de doble mecanismo. A nivel renal, *Ardaillou* y cols., (1967), demuestran que produce hiper calciuria, y *Park* y cols. (1970) describen el mismo efecto en ratas. A nivel óseo disminuye la resorción (*Raisz* y cols., 1967; *Reynolds*, 1968; *Friedman* y *Raisz* 1965; *Milhaud* y cols., 1965), por disminuir la actividad de los osteoclastos (*Kalio* y cols., 1972; *Reynolds* y *Dingle*, 1968; *Holtrop* y cols., 1974), células destructoras del hueso y que poseen receptores para la hormona (*Warsawsky* y cols., 1980).

Dado que en la osteoporosis está aumentada la resorción ósea (*Jowsey*, 1960; *Wu* y *Frost*, 1969; *Heaney* y cols., 1978; *Nordin* y cols., 1981; *Nordin* y colaboradores, 1983; *Delmas* y cols., 1983) y que ésta depende del número y actividad de los osteoclastos, lógico es pensar que, en virtud de sus acciones, se usará en el tratamiento de la osteoporosis. Estudios preliminares demostraron que paradójicamente la calcitonina aumentaba la resorción ósea (*Singh* y *Jowsey*, 1970; *Chiroff* y *Jowsey*, 1970), pero, por estar estos trabajos realizados en animales, se investigó su acción en pacientes osteoporóticos (*Jowsey* y cols., 1971), indicando las biopsias óseas, hechas al final del tratamiento, una aumentada superficie de resorción ósea que se correlacionaba con la PTH que se encontraba también elevada; viéndose que esta elevación de la PTH y consecuente aumento de la resorción ósea, era por la hipocalcemia que inducía la calcitonina, que ocasionaba la secuencia siguiente:



Este mismo año, *Cohn* y cols. (1971), señalan que si a la calcitonina no se le asocia calcio, su efecto puede ser más perjudicial que beneficioso. Tanto en circunstancias fisiológicas como en patológicas, la calcitonina induce hipocalcemia, más significativa en enfermedades con alto remodelamiento óseo y preferentemente a las seis horas de su administración (*Blanc* y cols., 1977; *Stevenson* y *Evans*, 1981; *Alexander* y cols., 1979; *Chapuy* y cols., 1975; *Rico* y cols., 1983). Esta hipocalcemia, obligatoriamente, induce una mayor secreción de PTH, ya señalada en los anteriores trabajos comentados (*Jowsey* y cols., 1971) y en estos últimos. De esta forma el efecto de la calcitonina es corto, seis horas, y se sigue de una acción PTH-dependiente que minimiza su efecto y puede ocasionar resultados más perjudiciales que beneficiosos. Aún así, es muy significativo el trabajo de *Riggs* (1979), que estudia los niveles de PTH y la superficie de resorción ósea, en tres grupos de enfermos osteoporóticos tratados con calcio y vitamina D, con fósforo y con calcitonina, respectivamente. En el grupo tratado con calcio y vitamina D, la PTH desciende de 30 a 22 ml/Eq/ml a los tres meses de tratamiento, siendo dicho descenso significativo; la superficie de resorción baja, también significativamente, de 12,1 a 6,3. Con el fósforo la PTH aumenta, no significativamente, de 16 a 23, y la superficie de resorción pasa de 10,9 a 19,4, siendo dicha elevación muy significativa. Con la calcitonina se eleva significativamente la PTH, de 22 a 39 (más amplia que la inducida por el fósforo), pero la superficie de resorción ósea no sufre cambios significativos, pasa de 11,8 a 14,8; esto sólo puede interpretarse por la inhibición que induce la calcitonina sobre los osteoclastos, aun ante elevados niveles de PTH, lo cual avala su eficacia biológica.

Dado el efecto hipocalcemiante y desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario, *Wallach* y cols., 1977 asocian calcio a la calcitonina para evitar el mismo, logrando, con esta forma de terapia, un incremento de un 4 por 100 de masa ósea en seis meses de tratamiento. *Chesnutt* y cols. (1979) encuentran, en pacientes osteoporóticos tratados con calcitonina y calcio, un significativo aumento del calcio total corporal (TBCa), cuantificado por activación neutrónica. En un posterior seguimiento (*Chesnutt* y cols., 1980), tratan durante dieciocho meses dos grupos de enfermos osteoporóticos, en uno con calcitonina (100 U.MRC) más calcio (1.200 miligramos) y vitamina D (400 UI) por día, en el otro grupo, solo el calcio y la vitamina D, a las mismas dosis. En el grupo tratado con calcitonina encuentran un aumento significativo del TBCa, disminución de la hidroxiprolina, del calcio sérico y elevación de la PTH; en el grupo sin calcitonina no encuentran cambios significativos y los pacientes pierden masa ósea. La conclusión de estos resultados es, una vez más, que la calcitonina induce cambios positivos (disminución de la resorción ósea) aun ante niveles elevados de PTH y provoca un balance cálcico positivo. Los mismos autores (*Chesnutt* y cols., 1983), prolongando el estudio a más largo plazo, después de los dieciocho meses de tratamiento, en el grupo tratado con calcitonina, calcio y vitamina D, observan que el incremento de la masa ósea, conseguido en los primeros dieciocho meses de tratamiento se pierde y que, a los veintiséis meses, el valor de la masa ósea, comparada con la basal es similar.

Nosotros hace años que utilizamos la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis. Uno de nuestros primeros objetivos fue evitar la hipocalcemia que induce la hormona. Es sabido que la absorción intestinal de calcio se realiza, normalmente, en dos horas (*Bullamore* y cols., 1970); de esta forma, la administración de calcio a las cuatro horas de la inyección de calcitonina, dado que la hipocalcemia inducida por ésta, como ya hemos comentado, se presenta a las seis horas, puede evitarse y, también el hiperparatiroidismo reactivo y así, el mantenimiento de la acción biológica de la calcitonina, sin un hiperparatiroidismo secundario, tendría que reflejar mejores respuestas terapéuticas. La cantidad de calcio a dar, para evitar la hipocalcemia, fue también un problema que se nos planteó. *Austin* (1979) había señalado que desviaciones del calcio sérico, aun dentro de los límites fisiológicos, motivaban las mismas desviaciones analíticas sobre la calcitonina. *Vaughan* (1975) indica que, después de las comidas, el calcio sérico sufre variaciones positivas de, al menos, un 10 por 100 ó 1 mg/dl. Por ello pensamos que el aporte de 2 g de calcio, equivalentes a unos 500 mg de calcio elemento, cantidad superior de la que contiene una dieta normal (*Marcus*, 1982), tendría que, al menos, ocasionar desviaciones en la calcemia como las referidas por *Vaughan* (1975) y, consecuentemente, evitar la hipocalcemia, circunstancia que pudimos comprobar satisfactoriamente (*Rico* y cols., 1979, 1982 y 1983). Que el calcio hay que darlo cuando se está produciendo la hipocalcemia y no antes, como hacen *Wallach* (1977) y *Chesnutt* y cols. (1980, 1981 y 1983), parece una cosa evidente. Como ya hemos indicado (*Austin*, 1979) las desviaciones analíticas de la calcemia, aun dentro de los límites fisiológicos, conllevan las mismas desviaciones de la calcitonina. *Canigia* y *Gennari* (1974), han señalado que, si la administración de calcio se realiza conjuntamente con la de calcitonina, el efecto hipocalcemiante de ésta es más acusado, lo que es lógico teniendo





**Artrite Reumatóide...  
ou poderá ser  
artrite gotosa?**

ZYL 010-A-4-84

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

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

De 604 doentes com gota, mais de 21% foram inicialmente diagnosticados como tendo entorse, bursite/sinovite, reumatismo, infecção, trauma ou outra afecção artrítica<sup>1</sup>.

A artrite gotosa é a situação clínica que premeia o médico que a diagnostica, investiga e trata<sup>2</sup>.

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

**ZYLORIC-300**  
(allopurinol BP)

*Previne a artrite gotosa*



Wellcome LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.

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

Comparticipação 80%



na  
dor  
que acompanha a  
inflamação



<sup>®</sup> **RENGASIL**

ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATÓRIO

RÁPIDO  
EFICAZ

20 cápsulas de pirofen a 400 mg — 540\$00  
60 cápsulas de pirofen a 400 mg — 1 415\$00

GEIGY



en cuenta el planteamiento de *Austin* (1979). De esta forma, la elevación de la calcemia ocasiona un aumento de la calcitonina endógena que, conjuntamente con la exógena administrada, ocasiona a *posteriori* una más acusada hipocalcemia. Por ello, sólo debemos dar el calcio en el momento que se esté «caminando» hacia la hipocalcemia y cuando el suplemento de calcio aportado pueda impedir ésta sin elevar patológicamente la calcemia, lo que de ocurrir, nos ocasionaría una mayor secreción de calcitonina endógena y potenciaría el efecto de la exógena. Con esta pauta (*Rico y Espinós*, 1982) hemos tratado a un grupo de mujeres con osteoporosis, y aunque no se evidenciaron cambios significativos en la masa ósea, en los primeros seis meses de tratamiento, sí había una significativa disminución de la hidroxiprolinuria. El seguimiento a largo plazo, dos años de tratamiento, nos mostraba que la masa ósea, cuantificada como área cortical/área total metacarpiana, se incrementaba significativamente a los doce meses de tratamiento y persistía, también significativamente elevada a los veinticuatro meses postterapia (resultados no publicados).

Si la osteoporosis no se trata, el riesgo y número de fracturas aumenta (*Stewart*, 1955). Una estabilización de las fracturas y una disminución de las mismas se consideran como pruebas de eficacia terapéutica (*Wallace*, 1983; *Riggs* y cols., 1982). De los varios métodos radiológicos que existen, para evidenciar las deformidades vertebrales (*Meunier* y cols., 1972; *Barnett y Nordin*, 1960; *Jensen y Taugard*, 1981), hemos elegido por su sencillez el de *Meunier* y cols. (1972) para el seguimiento de nuestros pacientes. Con este método (tabla III) se ve que el índice de deformidad vertebral, en nuestros enfermos, no aumentó, lo que es indicativo, al igual que la ganancia de la masa ósea observada, de ganancia de hueso, tanto trabecular como cortical. Estas mismas conclusiones, también a largo plazo, son referidas por *Ziliotto* y cols. (1983).

TABLA III  
VARIACIONES DEL INDICE  
DE DEFORMIDAD VERTEBRAL  
(Según *Meunier* y cols., 1972)

Meses .....	0,0	12,0	24,0
X .....	13,3	13,5	13,4
δ .....	2,2	1,9	1,9

Ninguna diferencia es significativa.

Se valora sólo de D8 a L4 y no de D3 a L5.

*Chesnutt* y cols. (1983), como ya hemos comentado, señalan que sus pacientes, después de dieciocho meses de tratamiento pierden masa ósea. Tres aspectos pueden, a nuestro entender, ocasionar esa pérdida de hueso que, después de dieciocho meses, encuentran *Chesnutt* y cols. (1983). En primer lugar, no administran el calcio en el momento de la hipocalcemia, lo que puede producir un efecto biológico perjudicial; además de dar calcio, asocian vitamina D al tratamiento. En el grupo comparativo, que tratan con calcio y vitamina D sin calcitonina, encuentran una pérdida de masa ósea. El calcio solo, según los trabajos de *Recker* y cols., 1977; *Jensen* y cols., 1982 y *Nordin* y cols., 1980, previene la pérdida de masa ósea y, la vitamina D es perjudicial en el tratamiento de la osteoporosis, ya sea sola (*Jensen* y cols., 1982) o asociada a calcio (*Jensen* y cols., 1982; *Nordin* y cols., 1980; *Riggs* y cols., 1983). En segundo lugar, hace el tratamiento de forma continuada. Al ser la calcitonina una hormona polipeptídica es capaz de producir anticuerpos y éstos pueden disminuir o anular la acción de la hormona. *Hosking* y cols. (1979) señalan que la producción de anticuerpos, por la hormona, es lenta y acumulativa si no se suspende su administración e indica que, al suspender la administración, los anticuerpos desaparecen con más rapidez con la que se forman. Si *Chesnutt* y cols. (1981, 1983) administran continuamente la hormona, a lo largo de veintiocho meses, es obvio que la producción de anticuerpos puede disminuir la actividad biológica de la misma y, de esta forma, puede justificarse la pérdida de masa ósea que encuentran a largo plazo. En tercer lugar, la administración ininterrumpida de calcitonina, puede bloquear o disminuir la receptibilidad de los receptores que, para la hormona, tienen los osteoclastos (*Warsawsky* y cols., 1980; *Marx* y cols., 1972) y, de esta forma, por una menor receptibilidad

celular, ocasionar un déficit de actividad biológica y pérdida de masa ósea. El hacer nosotros un tratamiento con calcitonina, calcio a las cuatro horas de la administración de la hormona, sin vitamina D y, de una forma cíclica, diez días al mes con veinte de descanso, no conlleva los efectos perjudiciales de la administración de la Vitamina D, y permite que, en los veinte días de descanso, desaparezcan los anticuerpos, y se liberen los receptores de haberse saturado y, de esta forma, a cada ciclo que se le da al paciente, la calcitonina presenta su total actividad biológica y se justifica el que nuestros resultados sean superiores a los de Chesnutt y cols. (1981, 1983). Bijvoet y cols. (1970), señalan que la calcitonina, en la osteoporosis, disminuye la tasa de resorción ósea y produce un balance positivo de calcio. Caniggia y cols. (1970), indican que disminuye el turnover radiocalcio y la eliminación urinaria de hidroxiprolina, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Kuntz y cols. (1973), utilizando calcitonina porcina, a dosis de 100 U/tres veces por semana o de 160 U/dos veces por semana, encuentran, en todos los pacientes estudiados una disminución, por estudios histológicos, de la superficie de resorción. Baud y cols. (1969) señalan una disminución significativa del dolor óseo, a las dos semanas de tratamiento, en pacientes con osteoporosis; en un seguimiento a más largo plazo (Langer y cols., 1971), indican que la calcitonina induce un balance positivo de calcio en 11 pacientes.

Milhaud y cols. (1969, 1974, 1975), publican, en estos tres trabajos, prácticamente los mismos resultados con dosis mínimas de calcitonina (de 0,5 a 5 unidades/día), sugiriendo su eficacia terapéutica. Para comprender adecuadamente sus conclusiones se hace necesario leer los tres trabajos y, aun así, la inconsistencia y defectuosa elaboración de los mismos, los hacen, en cierta medida, incomprensibles. Meunier y cols. (1978), utilizando dosis similares a las de Milhaud y cols. (1969, 1974, 1975), indican que dosis pequeñas no tienen efecto alguno sobre el esqueleto, lo que demuestran por estudios histomorfométricos.

Rasmussen y cols. (1980) postulan la utilización de la calcitonina asociada con fosfatos en el tratamiento de la osteoporosis. Sugieren que los fosfatos, vía PTH, pueden estimular a los osteoblastos y, de esta forma conseguir una mayor formación ósea que, por estudios histológicos, encuentran entre el 5 al 15 por 100. También dicen que la PTH se elevó en siete de los nueve pacientes tratados. Si la PTH tiene una acción inhibitoria del osteoblasto (Bingham y cols., 1969; Gaillard, 1961), y si el fósforo aumenta la secreción de PTH y la superficie de resorción ósea, circunstancias ampliamente documentadas (Krook y cols., 1963; Anderson y cols., 1970; Joyce y cols., 1971; Goldsmith y cols., 1976), el planteamiento de Rasmussen y cols. (1980) es equivocado y, el aumento de la formación ósea que encuentran, con la asociación de fosfatos a la calcitonina, vía PTH, no puede ser referido a los fosfatos y sí a la calcitonina, la que, aun ante niveles elevados de PTH (Riggs, 1979; Chesnutt y cols., 1981, 1983) muestra efectos positivos sobre la masa ósea. Que la calcitonina tiene sobre la mineralización y formación ósea, es un hecho postulado hace años (Wase y cols., 1967; Baron y Saffort, 1977; Dellng y cols., 1970; De Bastiani y cols., 1981; Lupulescu, 1973; Boris y cols., 1979; Weiss y cols., 1981), pero sólo desde los trabajos de Glowaski y Defras (1983), siendo como es este último una de las autoridades mundiales, en cuanto a la calcitonina se refiere, es cuando se reconoció la acción, de dicha hormona, sobre la mineralización y formación ósea. Estas acciones son las que pudieron ocasionar el incremento en el 5 al 15 por 100 de la masa ósea, que encuentran Rasmussen y cols. (1980) y justifica el erróneo planteamiento de que pueden ser referidas al fósforo vía PTH, dados los efectos perjudiciales que, cualquier de ellos, ocasiona sobre el esqueleto.

También en osteoporosis involutiva (Wallach y colaboradores, 1977), así como en otras formas de osteoporosis (Eisenger y col., 1973; Acquaviva y colaboradores, 1976; Thompson y cols., 1972; Briskin y cols., 1976; Palmieri y cols., 1974), la calcitonina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de ellas.

## OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

*Parathormona (PTH)*: Pequeñas dosis de PTH se ha indicado que producen efectos anabólicos sobre el hueso (Hermann-Erlee y cols., 1976). La fracción sintética de los 34 primeros aminoácidos de la molécula de PTH, 1-34, se ha utilizado a dosis de 100 miligramos/día por vía i.m., señalándose que se incrementaba la aposición ósea y el balance de calcio se hacía positivo, aunque la masa ósea, determinada en el fémur, no mostraba cambios significativos (Reeve y cols., 1976). En la VI Conferencia Internacional sobre la PTH (Vancouver, 12 a 17 de junio de 1977), severas críticas se hicieron al trabajo anterior, ya que los cambios cinéticos, indicados por los autores, sugerían la producción de un hiperparatiroidismo más que los efectos anabólicos comentados.

Recientemente, *Parson* y cols., 1979, han utilizado el fragmento 1-34 de la PTH, en un estudio a lo largo de seis meses, indicando que obtienen un aumento de la superficie osteoide y de la aposición del calcio, pero el balance de calcio se negativiza. En este grupo de pacientes se suplementó, con calcio y vitamina D el tratamiento, lo que pudo influir en los resultados encontrados. Curiosamente estos resultados son, según indican los propios autores, similares a los señalados por *Harris* y *Heane* y (1968) con la utilización de estrógenos y calcio. De hecho es sabido que los estrógenos impiden la acción de la PTH sobre el hueso y el calcio disminuye la secreción de PTH, lo que parece incongruente con los resultados apuntados. *Audran* y cols. (1983) comunican un caso de hipoparatiroidismo en un varón de cincuenta y cuatro años, al que se había tratado con PTH 1-34, lo que ocasionó la creación de anticuerpos para la PTH que desencadenaron el cuadro.

**Hormona de crecimiento:** La hormona de crecimiento se demostró que aumentaba el crecimiento óseo en ratas y perros (*Harris* y cols., 1972). Menores niveles de somatotropa fueron encontrados por nosotros (*Rico* y cols., 1979) en hembras postmenopáusicas con osteoporosis comparadas con un grupo control de similar edad sin osteoporosis. Los efectos de la hormona de crecimiento, sobre el hueso, son principalmente anabólicos y de aquí que se utilizara, pero los resultados hallados, aparte de mostrar una disminución, de la masa ósea, estaban llenos de efectos perjudiciales como hiperglucemia, hipertensión, artralgiyas y provocación del síndrome del túnel carpiano, por lo que se abandonó su uso. *Aloia* y cols. (1976) y *Haas* y cols. (1976), basándose en las experiencias en animales de *Harris* y cols. (1972) y de *Heaney* y cols. (1972), que postulan el uso de la hormona de crecimiento, en el tratamiento de la osteoporosis, utilizan la hormona como terapia. Los resultados de *Aloia* y cols. (1976), que emplean pequeñas y grandes dosis de la hormona, después de seis meses de tratamiento, son que aumenta el calcio urinario, la hidroxiprolinuria y que por microrradiografía, aunque aumenta la formación ósea, también aumenta la resorción, lo que contraindica su uso; similares resultados son los referidos por *Haas* y cols. (1976). *Rubinacci* y cols. (1983), comparando la masa en 36 mujeres postmenopáusicas, que padecían de la enfermedad de Parkinson y que se trataban con L-dopa (estimulante de la secreción de hormona de crecimiento), con otras 36 mujeres postmenopáusicas normales, encuentran más masa ósea en las parkinsonianas y la refieren al efecto estimulante de la L-dopa sobre la hormona de crecimiento, aunque no valoran ésta. Estos resultados son contrarios a los encontrados por *Aloia* y cols. (1976) y a los de *Haas* y cols. (1976), mucho más rigurosos desde el punto de vista de su realización.

**Vitaminas:** De las vitaminas, la A está desechada en el tratamiento de la enfermedad, por haberse demostrado (*Dingle*, 1961) que estimula la resorción ósea. La vitamina C se utilizó por la similitud entre la osteoporosis y las lesiones óseas del escorbuto (*Fourman* y *Royer*, 1968), aunque actualmente no se utiliza. De la vitamina D ya se ha comentado su efecto negativo. Aunque la vitamina D disminuye con la edad (*Baker* y cols., 1980) y en mujeres osteoporóticas hay un déficit de la absorción intestinal del calcio (*Gallagher* y cols., 1979), la absorción de calcio en la osteoporosis, no puede ser, en todos los casos, referido a los niveles de vitamina D (*Crilly* y cols., 1981). En tratamientos a largo plazo, en pacientes con osteoporosis, tanto el 1,25 (OH)2D3 como el 24,25 (OH)2D3, han demostrado su falta de eficacia (*Reeve* y cols., 1982; *Jensen* y colaboradores, 1983).

## BIBLIOGRAFIA

- ACQUAVIVA, P. C.; EISINGER, J.; SCHIANO, A., y cols.: «Calcitonin and algodistrophy». En: Kanis, J. A. (Ed.): *Bone disease and calcitonin*, p. 143. Armour. Eastbourne, 1976.
- ALBRIGHT, F.; BLOOMBERG, E., y SMITH, P. H.: «Postmenopausal osteoporosis». *Trans. Assoc. Am. Phys.* 55: 298, 1940.
- ALEXANDRE, C.; CHAPUY, M., y MEUNIER, P.: «Le test d'hypocalcémie aux calcitonines synthétiques du saumon et humaine». *Rev. Rhum.*, 46: 335, 1979.
- ANLIKER, M., y RUEGSEGGER: «Selective computed tomography in: Osteoporosis a multi-disciplinary problem». Ed. Dixon, A. S. J. J.; Russell, R. G. G., y Stamp, T.: *Osteoporosis a multi-disciplinary problem*, p. 97, Academic Press. London, 1983.
- ALOIA, J. F.; KAPOOR, A.; VASWANI, A. y cols.: «Changes in body composition following therapy of osteoporosis with methandrostenedione». *Metabolism*, 30: 1076, 1981.
- ALOIA, J. F.; ZANZI, I.; ELLIS, K. y cols.: «Effects of growth hormone in osteoporosis». *JCEM*. 43: 992, 1976.
- ANDERSON, G. H.; DRAPER, H. H.; KASTELIE, J.: «Enhanced bone resorption in adult rats fed a high phosphate diet». *Fed. Proc. Soc. Exp. Biol.* 29: 566, 1970.
- ANTUNES, C. M. F.; STOLLEY, P.; ROSENSHEIN, N. B. y cols.: «Endometrial cancer and estrogen use: Report of a large case-control study». *N. Engl. J. Med.* 300: 9, 1979.



- ARDAILLOU, R.; VAUGNAT, P.; MILHAUD, G. y cols.: «Effets de la thyrocalcitonine sur l'excretion renale des phosphates, du calcium et des ions H<sup>+</sup> chez l'homme». *Nephron*. 4: 298, 1967.
- AUDRAN, M.; BASLE, M.; JALLET, P. y cols.: «Hypoparathyroidism induced by synthetic PTH 1-34 treatment». *Calcif. Tissue Int.* 161 Abstract 35 (suppl.), 1983.
- AUSTIN, L. A.; HEAT, H.; VAY LIANG, W.: «Regulation of calcitonin secretion in normal man by changes of serum calcium within the physiologic range». *J. Clin. Invest.* 64: 1721, 1979.
- BAKER, M. R.; PEACOCK, M.; NORDIN, B. E. C.: «The decline in vitamin D status with age». *Age Ageing*, 9: 249, 1980.
- BANG, S.; BAUD, C. A.; BOIVIN, G. y cols.: «Morphometric and biophysical study of bone tissue in industrial fluorosis». p. 168. En: Hans Huber, Publ. Bern. 1978.
- BARNETT, E.; NORDIN, B. E. C.: «The radiological diagnosis of osteoporosis: A new approach». *Clin. Radiol.*, 11: 166, 1960.
- BARON, R.; SAFFART, J. L.: «A quantitative study of the effects of prolonged calcitonin treatment of alveolar bone remodeling in the golden hamster». *Calcif. Tissue Res.* 22: 265, 1977.
- BASSET, C. A. L.; BECKER, R. O.: «Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress». *Science*, 137: 1063, 1962.
- BAUD, C.A.; SIEBENTHAL, J.; LANGER, B. y cols.: Effet de l'administration prolongee de thyrocalcitonine dans l'osteoporose senile humaine». *Schweiz. Med. Vocheuschr.* 99: 657, 1969.
- BAYLINK, D. J.; BERNSTEIN, D. S.: «The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease: A histologic study». *Clin. Orthop.* 55: 51, 1967.
- BERSTEIN, D. S.; SDONSKY, N.; HEGSTEDT, A. M. y cols.: «Prevalence of osteoporosis in high and low-fluoride areas in North Dakota». *JAMA* 198: 499, 1966.
- BIJVOET, O. L.; FROELING, P. G.; VAN DER SLUYS, J. D.: «Calcitonin and diphosphonate in Paget's disease». *J. Bone. Jt. Surg.* 54 B: 554, 1972.
- BIJVOET, O. L. M.; REITSMA, P. H.; FRIJLINK, W. B.: «Pharmacology of bisphosphonates and the mononuclear phagocyte system». En: «Hormonal control of calcium metabolism». Ed. Cohn, D. V., Talmage, R. V., Matthews, J. L. *Excerpta Medica*, p. 132. Amsterdam, 132, 1981.
- BIJVOET, O. L. M.; VAN DER SLUYS, J. J.; WILDIERS, J. y cols.: «Effects of long-term calcitonin administration to patients». En: Taylor, S. F. y Fester, C. V. (Ed): «Calcitonin», 1969. p. 531, Heinemann. London, 1970.
- BRINGHAM, P. J.; BARZELL, I. A.; OWEN, M.: «The effect of parathyroid extract on cellular activity and plasma calcium levels in vivo». *J. Endocrinol.* 45: 387, 1969.
- BLANC, D.; CHAPUY, M. C. y MEUNIER, P.: «Evaluation de l'activite osteoclastique par le test d-hypocalcémie provoquée par la calcitonine de saumon». *Nouv. Press. Med.* 6: 2489, 1977.
- BORIS, A.; HURLEY, J. F.; TRMAL, T. y cols.: «Inhibition of diphosphonate-blocked bone mineralization. Evidence that calcitonin promotes mineralization». *Acta Endocrinol.* 351, 1979.
- BOUILLON, R.; GENLOUS, P.; DEGUEKER, J. y cols.: «Parathyroid function in primary osteoporosis». *Clin. Sci.* 57: 167, 1979.
- BREGEON, C. H.; BERNAT, M.; RENIER, J. C. y cols.: «Ostéose fluorée après 11 ans de traitement ininterrompu par l'acide niflumique». *Nouv. press. Med.* 9: 1446, 1980.
- BRIANCON, D., y MEUNIER, P. J.: «Le fluor en pathologie et en therapeutique osseuses. Son application on traitement des osteoporoses». *Lyon. Med.* 243: 183, 1980.
- BRIGGS, M. H.: «Cigarette smoking and infertility in men». *Med. J. Aust.* 1: 616, 1973.
- BRISKIN, A. I.; DUBROV, E. Y.; STRIZHAKOVA, L. L.: «Efficacy of thyrocalcitonin in the treatment of steroid osteoporosis». *Klin. Med. (Moskva)* 54: 80, 1976.
- BRIANCON, D.; CHARHON, S.; VIGNON, E. y cols.: «The long-term effects of combining sodium fluoride, vitamin D and calcium in the treatment of osteoporosis». International Symposium Osteoporosis. Jerusalén, junio, 1981.
- BULLAMORE, J. R.; WILKINSON, R.; GALLAGHER, J. C. y cols.: «Effects of age on calcium absorption». *Lancet*, 2: 535, 1970.
- BURKHART, J. M.; JOWSEY, J.: «Effect of variations in calcium intake on the skeleton of fluoride-fed kittens». *J. Lab. Clin. Med.* 72: 943, 1968.
- CANADA DEPARTMENT OF NATIONAL HEALTH AND WELFARE. Nutrition Canada. National Survey Information Canada. Ottawa, 1973.
- CANFIELD, R.; ROSNER, W.; SKINNER, J. y cols.: «Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone». *JCEM.* 44: 96, 1977.
- CANIGGIA, A.; GENNARI, C.: «Radiocalcium studies on the initial effects of calcitonin in man». *Strahlentherapie.* 74: 309, 1974.
- CANIGGIA, A.; GENNARI, C.; BENEINI, M. y cols.: «Calcium metabolism and 47 calcium kinetics before and after long-term thyrocalcitonin treatment in senile osteoporosis». *Clin. Sci.* 38: 397, 1970.
- CANIGGIA, A.; GENNARI, C.; BIANCHI, J. y cols.: «Intestinal absorption of 45 calcium in senile osteoporosis». *Acta Med. Scand.* 173: 613, 1963.
- CAPUTO, C. B.; MEADOKIS, D.; RAISZ, L. G.: «Failure of estrogens and androgens to inhibit bone resorption in tissue culture». *Endocrinology* 98: 1065, 1976.
- CAULIN, F.; RASMUSSEN, H.; BORDIER, Ph y cols.: «Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis». Symposium International Osteoporosis. Jerusalén, junio, 1981.
- CHAPUY, M. C.; MEUNIER, P. J.; ALEXANDRE, Ch. M. y cols.: «Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases». *J. Clin. Invest.* 65: 1243, 1980.

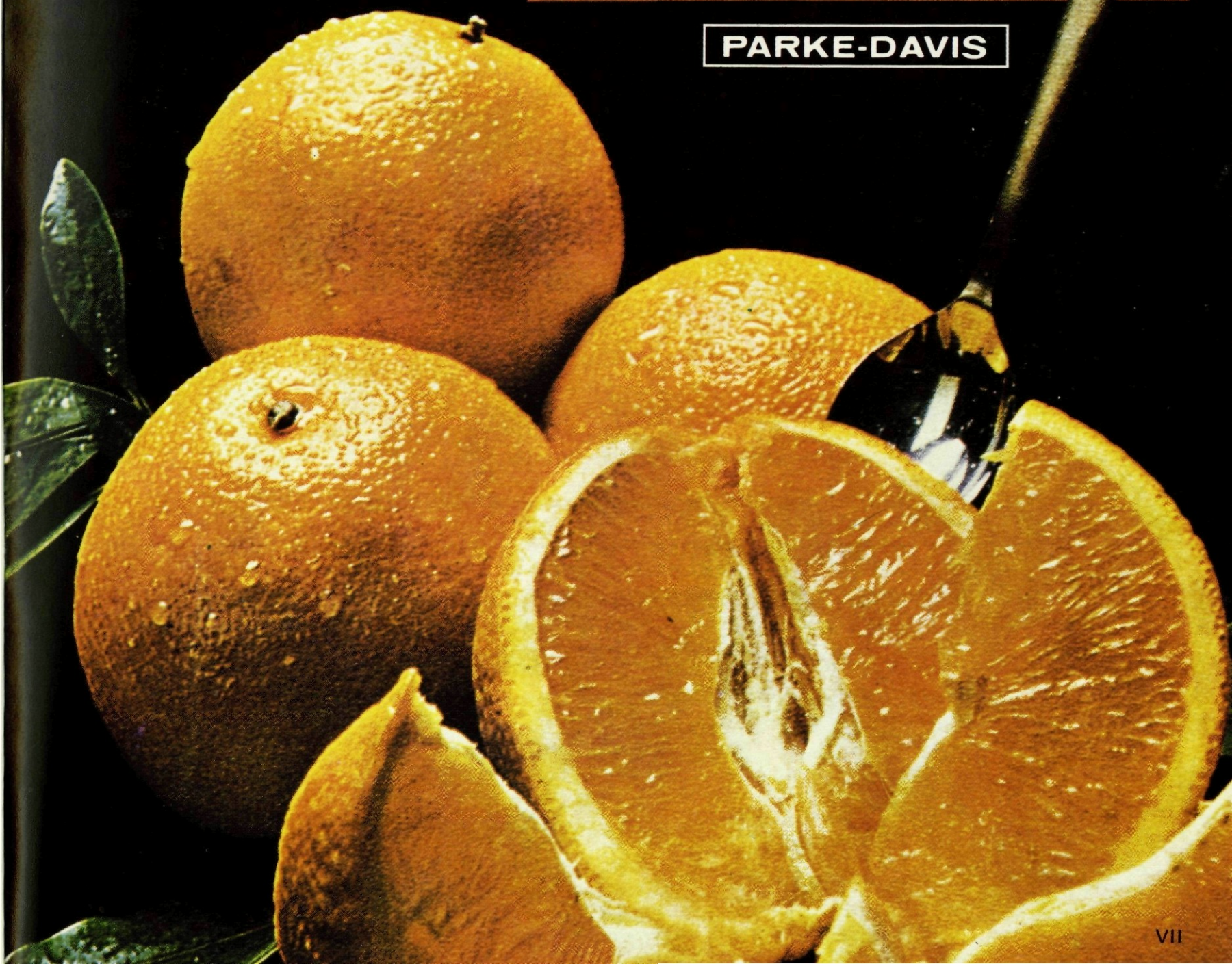


# paladac\*

Solução  
vitamínica aquosa  
de agradável  
paladar a laranja



PARKE-DAVIS





# CLONIX

(CLONIXINA)

**Analgésico potente  
dotado também de propriedades  
anti-inflamatórias e antipiréticas**



NÃO HÁ QUALQUER PARENTESCO QUÍMICO ENTRE  
A CLONIXINA E OS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS. TODAVIA

*"O EFEITO ANALGÉSICO DE 600 mg DE CLONIXINA POR VIA ORAL É CLINICAMENTE  
COMPARÁVEL AO DE 10 mg DE MORFINA POR VIA INTRAMUSCULAR."*

*(Jay S. Finch e colab.)*

Embalagem com 10 cáps. a 300 mg de clonixina-460\$00  
Embalagem com 40 cáps. a 300 mg de clonixina-1.530\$00



LABORATÓRIOS MEDICAMENTA, S.A.R.L. LISBOA



- CHEN, T. L.; IELDMAN, D.: «Distinction between alpha-fetoprotein and intracellular estrogens receptors: Evidence against them presence of estradiol receptors in rat bone». *Endocrinology* 102: 236, 1978.
- CHESNUT, C. H.; NELP, W. B.; BAYLINK, D. J. y cols.: «Effect of methandostenolone on postmenopausal bone wasting as assessed by changes in total bone mineral mass». *Metabolism* 26: 267, 1977.
- CHESNUT, C. H.; IVEY, J. L.; NELP, W. B. y cols.: «Assessment of anabolic steroids and calcitonin in the treatment of osteoporosis». En: Ed. Barzel U. «Osteoporosis II». Grune Stratton. New York, 1979.
- CHESNUT, C. H.; BAYLINK, D.; MATTNEWS, M. y cols.: «Calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis». *Calcif. Tiss. Int.* 31: 57., 1980.
- CHESNUT, C. H.; SISOM, K.; NELP, W. B. y cols.: «Are synthetic salmon calcitonin and anabolic steroids efficacious in the treatment of postmenopausal osteoporosis». En: Dixon, A. St. J.; Russell, R. G. G., y Stamp, T. C. B. (Ed.): «Osteoporosis. A multidisciplinary problem». p. 239. Academic Press. London, 1983.
- CHIROFF, R. T. y JOWSEY, J.: «The effect of calcitonin on immobilization osteopenia». *J. Bone Jt. Surg.* 52 A: 1138, 1970.
- CHRISTIANSEN, C.; CHRISTIANSEN, M., y TRANSBOL, I. B.: «Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy». *Lancet* 1: 459, 1981.
- CHU, J. Y.; MARGEN, S.; COSTA, F. M.: «Studies in calcium metabolism. II. Effect of low calcium and variable protein intake on human calcium metabolism». *Am. J. Clin. Nutr.* 26: 1028, 1975.
- COHN, S. H.; DOMBROWSKI, C. S.; HAUSER, W. y cols.: «Effects of porcine calcitonin on calcium metabolism in osteoporosis». *J. Clin. Endocrinol* 33: 719, 1971.
- COOP, H.; CHENEY, B., y DAVIDSON, A. G. F.: «Avidence for a new hormone which lowers blood calcium». *Proc. Can. fed. Biol. Soc.* 4: 17, 1961.
- CRILLY, R. G.; HORSMAN, A.; PEACOCK, M. y cols.: «The vitamin D metabolites in the pathogenesis and management of osteoporosis». *Curr. Med. Res. Opin.* 7: 337, 1981.
- DAMBACHER, M. A.; LAUFFENBURGER, Th.; LAMMLE, B. y cols.: «Longterm effects of sodium fluoride in osteoporosis». En: Baud, C. A., Courvoisier, B., Donath, A., Lagier, R.: «Fluoride and bone». p. 238 Hans Huber. Publ. Barn. 1978.
- DE BASTIANI, G.; MANZIN, G., y NOGARIN, L.: «The local effects of calcitonin on bone formation». *Exp. Med. Int. Cong. Ser.* 540: 307, 1981.
- DEFTOS, L. J.; BURY, A. E.; HABENER, J. F. y cols.: «Immunoassay for human calcitonin. II. *Clin. Studies. Metabol.* 20: 1129, 1971.
- DEFTOS, L. J., y PARTHMORE, J. G.: «Effects of age and sex on calcitonin secretion». En: Pecile A. (Ed), «Calcitonin», 1980. *Excerpta Medica*: página 136 Amsterdam, 1981.
- DEFTOS, L. J.; WEISMAN, M. H.; WILLIAMS, G. W. y cols.: «Influence of age and sex plasma calcitonin in human beings». *N. Eng. J. Med.* 1: 351, 1980.
- DELLING, G.; SHAFER, A., y ZIEGLER, R.: «The effect of calcitonin on fracture healing and bone formation in the rat». En: Taylor, S. (Ed) «Calcitonin» p. 175, 1969. Heineman. London 1970.
- DELMAS, P. D.; CHAPUY, M. C.; VIGNON, E. y cols.: «Long-term effects of dischloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone». *JCEM.* 54: 837, 1982.
- DELMAS, P. D.; WAHNER, H. W.; MANN, K., y cols.: «Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone gla-protein». *J. Lab. Clin. Med.* 102: 470, 1983.
- DELORME, M. L.; DIGIOIA, y; FANDARA, J., y cols.: «Estrogens et calcitonine». *Ann. Endocrinol.* 37: 503, 1976.
- DEQUEKER, J.; DE MUYLDER, E., y FERIN, J.: «The effect of long-term hynestrenol treatment on bone mass in cycling women». *Contracepcion.* 15: 717, 1977.
- DE VERNEJOUL, M. C.; BIELAKOFF, J.; GUERIS, J. y cols.: «Evidence for defective osteoblastic function». *Clin. Orthop.* 179: 107, 1983.
- DINGLE, J. T.: «Studies on the mode of action of excess of vitamin A». *Biochem. J.* 79: 509, 1961.
- DIXON, A. St. J.: «The treatment of mid-spinal fracture in osteoporosis: A review of surgical opinions in England and Wales». En: Dixon A. St. J. Russell, R. G. G. Stamp, T. C. B., «Osteoporosis: A multi-disciplinary problem». p. 201 Academic Press. London, 201, 1983.
- DONALDSON, C. L.; HULLEY, J. B.; VOGEL, J. M. y cols.: «Effect of prolonged bed rest in bone mineral», *Metabolism* 19: 1071, 1970.
- DOUGLAS, D. L.; RUSSELL, R. G.; PRESTON, Ch. y cols.: «Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or maignant disease», *Lancet* 1: 1043, 1980.
- DUDL, R. J.; EUSINEB, J. W.; BEGLINK, D. y cols.: «Evaluation of intravenous calcium in therapy for osteoporosis», *Am. J. Med.* 55: 631, 1973.
- EISINGER, J.; ACQUAVIVA, P. C.; D-OMEZON, Y. y cols.: Traitement des algodystrophies par la calcitonine. Resultats preliminaires», *Marseille Med.*, 110, 373, 1973.
- ELLIS, F. R.; HOLISK, S., y ELLIS, J. W.: «Incidence of osteoporosis in vegetarians and omnivores». *An. J. Clin. Nutr.* 25: 555, 1972.
- FACCINI, J. M.: «Fluoride and bone». *Calcif. Tiss. Res.*, 3: 1, 1969.
- FLANAGAN, B., y MICHOLS, G.: «Metabolic studies of human bone *in vitro*. II. Changes in hyperparathyroidism». *J. Clin. Invest.* 44: 1795, 1965.



- FLEISH, H.; RUSSEL, R. G.; SIMPSON, B. y cols.: «Prevention by diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats». *Nature*, 223: 211, 1969.
- FLEISH, H.: «Biphosphonates and osteoporosis». Ed. Dixon A. St. J. Russell R. G. G., Stampf. En: «Osteoporosis: A multi-disciplinary problem». p. 255. Academic Press. London, 1983.
- FLEISH, H.: «Diphosphonates and osteoporosis». En: Barzel U. (Ed.) «Osteoporosis II». P. 205. Grune, Stratton, New York, 1979.
- FLEISH, H.; RUSSELL, R. G. G., FRANCIS, M. D.: «Diphosphonats inhibit hydroxiapatite dissolution *in vitro* and bone resorption in tissue culture and *in vivo*». *Science* 165: 1262, 1969.
- FORT, D. K.; FELIX, R.; DOWSE, C. y cols.: «The effects of diphosphonates on the growth and glycolysis of connective tissue cells in culture». *Biochem. J.*, 172: 97, 1978.
- FOURMAN, P., y ROYER, P.: «Calcium metabolism and the bone». 2.ª edición. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1968.
- FRANCIS, M. D.: «The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates». *Calcif. Tissue Res.*, 3: 151, 1969.
- FRANKE, J.; REMPEL, H., y FRANKE, M.: «Three year's experience with sodium fluoride therapy of osteoporosis». *Acta Orthop. Scand.*, 45: 1, 1974.
- FRIEDMAN, J., y RAISZ, LG.: «Thyrocalcitonin: Inhibition of bone resorption in tissue culture». *Science*. 150: 1465, 1965.
- GAILLARD, P.J.: «Parathyroid and bone in tissue culture». En: «The parathyroids». p. 20 Greep R. O. y Talmage, R. V. (Ed.). Thomas, Springfield. Illinois 1961.
- GALLAGHER, J. C., y NORDIN, B. E. C.: «Effects of oestrogens and progestagen therapy on calcium metabolism in post-menopausal women». *Front. Hormon. Res.*, 3: 150, 1975.
- GALLAGHER, J. C., RIGGS, B. L.; JERPAK, C.M. y cols.: «The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic woman». *J. Lab. Clin. Med.*, 95: 272, 1980.
- GALLAGHER, J. C.; RIGGS, B. L.; EISMAN, J. y cols.: «Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients». *J. Clin. Invest.*, 64: 729, 1979.
- GALLAGHER, J. C.; MELTON, L. J.; RIGGS, B. L. y cols.: «Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota». *Clin. Orthop.* 150: 163, 1980.
- GESSE, A. B.; MORGAN, A. B.; FLEISH, H. y cols.: «The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in rat». *Clin. Sci.*, 43: 31, 1972.
- GLIMET, T.; KUNTZ, D.; DE VERNEJOU, M. C. y cols.: «Fissurations osseuses multiples au cours d'un traitement de l'ostéoporose par le fluorure de sodium». *Rev. Rhum.* 47: 581, 1980.
- GLOWACKI, J., y DEFTOS, L. S.: «The effects of calcitonin on bone formation». Gennari, C. y Segre, G. (Ed.), «The effects of calcitonin in man». p. 133. Masson Milan, Italia, 1983.
- GOLDSMITH, N. F.; JOHNSTON, J. O.: «Bone mineral: Effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation». *J. Bone Jt. Surg.* 57 A: 657, 1975.
- GOLSMITH, R. S.; JOWSEY, J.; DUBE, W. J. y cols.: «Effects of phosphorus supplementation on serum, parathyroid hormone and bone morphology in osteoporosis». *JCEM*. 43: 523, 1976.
- GORDAN, G. S.: «Drug treatment of the osteoporosis». *Ann. Rev. Pharmacol.*, 18: 253, 1978.
- HASS, H. G.; DAMBACHER, M. A., y GOSCHKE, H., y cols.: «Growth hormone in osteoporosis». En: Nielsen P. y Hjørtting-Hansene (Ed.) «Calcified Tissue», p. 467, 1975, Fadt-s Forlag, 1976.
- HAHNEL, H.; LINDERHAYN, K.; MUHLBACH, R. y cols.: «Antikoagulantienosteopathie durch kumarinund deren beeinflussung mit diphosphonal». *Dtsch. Gesundheitswesen*, 31: 856, 1976.
- HAMMOUD, Ch.; JELOVSEK, F.; HANSSON, T.: «Effect of combined therapy with sodium fluoride, calcium, and vitamin D on the lumbar spine in osteoporosis». *A. J. R.* 126: 1294, 1978.
- HARRIS, W. H., and HEANEY, R. P.: «Skeletal renewal and metabolic bone disease». *N. Eng. J. Med.* 280: 193, 1968.
- HARRIS, W. H.; HEANEY, R. P.; JOWSEY, J. y cols.: «Groth hormone: the effect on skeletal renewal in the adult dog». *Morphometric studies. Calcif. Tissuc. Res.* 10: 1, 1972.
- HASSING, G. S.; FLORA, L.; VILLANUEVA, A. R. y cols.: «The effects of disodium ethane-1-hydroxy, 1, 1-diphosphonate (EHDP) on bone remodeling in mature beagle dogs». *Calcif. Tissue Res.* 24 suppl. R9, 1977.
- HEANEY, R. P.: «A unified concept of osteoporosis». *Am. J. Med.* 39: 877, 1965.
- HEANEY, R. P.; HARRIS, W. H.; COCKIN, J. y cols.: «Growth hormone: The effect on skeletal renewal in the adult dog, II: Mineral kinetic studies». *Calcif. Tissuc. Res.* 10: 14, 1972.
- HEANEY, R.; REEKER, R. R.: «Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women». *J. Lab. Clin. Med.* 99: 46, 1982.
- HEANEY, R. P.; RECKER, R. R., y SAVILLE, P. D.: «Menopausal changes in bone remodeling». *J. Lab. Clin. Med.* 92: 964, 1978.
- HENRIKSON, P. A.; LUTWAK, L., y KROOK, L., y cols.: «Fluoride and nutritional osteoporosis: Physicochemical data on bones from an experimental study in dogs». *J. Nutr.*, 100: 631, 1970.
- HERRMANN-ERLEE, M. P.; HEERS CHE, J. N. M.; HEKKELMAN, J. W., y cols.: «Effects on bone *in vitro* of bovine parathyroid and synthetic fragments representing residues 1-34, 2-34 and 3-34». *Endocrinol. Res. Commun.* 3: 21, 1976.

- HILLYARD, C. T.; STEVENSON, J. C., y MACINTYRE, I.: «Relative deficiency of calcitonin in normal woman». *Lancet*, 1: 961, 1978.
- HIRSCH, P. F.; GAUTHIER, G. F., y MUNSON, P. L.: «Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats». *Endocrinology*, 73: 244, 1963.
- HIRSCH, P. F.; VOELKEL, E. F. y MUNSON, P. L.: «Thyrocalciton: Hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland». *Science*, 146: 412, 1964.
- HOLTROP, M. E.; RAISZ, L. G., y SIMMONS, H. A.: «The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture». *J. Cell. Biol.*, 60: 346, 1974.
- HORSMAN, A.; GALLAGHER, J. C.; SIMPSON, M. y cols.: «Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal osteoporosis». *Br. Med. J.*, 2: 789, 1977.
- HOSKIN, D. J.; DENTON, L. B.; CADGE, B. y cols.: «Functional significance of antibody formation after long-term salmon calcitonin therapy». *Clin. Endocrinol.*, 10: 243, 1979.
- HUTCHINSON, T. A.; POLANSKY, S. M., y FEINSTEIN, A. R.: «Postmenopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius. A case control study». *Lancet*, 2: 705, 1979.
- INKOVAARA, J.; HEIKINEHEIMO, R.; JARVINEU, K. y cols.: «Prophylactic fluoride treatment and aged bones». *Br. Med. J.* 3: 73, 1975.
- INKOVAARA, J.; GOTHONY, G., y HALTULA, R.: «Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones. Double-blind placebo-controlled long term clinical trial». *Age Against*, 12: 124, 1983.
- IRELAND, P., y FORDTRAN, J. S.: «Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion». *J. Clin. Invest.*, 52: 2672, 1973.
- JASANI, C.; NORDIN, B. E. C.; SMITH, D. A. y cols.: «Spinal osteoporosis and the menopause». *Proc. Roy. Soc. med.*, 58: 441, 1965.
- JENSEN, G. F.; CHRISTIANSEN, C. y TRANSBOL, I.: «Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogen gestagen 1,25-dihydroxy-vitamin D3 and calcium». *Clin. Endocrinol.*, 16: 515, 1982.
- JENSEN, G. F.; HEINECKE, B.; BOESEN, J. y cols.: «Does 1,25-dihydroxycholecalciferol accelerate spinal osteoporosis?» *Calcif. Tissue Int.*, 35 (Suppl): 72 A, 1983.
- JENSEN, K. K.; TOUGAARD, L.: «A simple X-ray method for monitoring progress of osteoporosis». *Lancet*, 2: 19, 1981.
- JICK, H.; WATKINS, R. N.; HUNTER, J. R., y cols.: Replacement estrogens and endometrial cancer». *N. Engl. J. Med.* 300: 218, 1979.
- JOHNSON, N. E.; ALCANTARA, E. N., y LINKSWILER, H.: «Effect of the level of protein intake on urinary and feed calcium retention of young adult males». *J. Nutr.*, 100: 1425, 1970.
- JOWSEY, J.: «Age changes in human bone». *Clin. Orthop.*, 17: 210, 1960.
- JOWSEY, J., y HOYE, R. C.: «The treatment of osteoporosis with calcium infusions». *Am. J. Med.*, 47: 17, 1969.
- JOWSEY, J.; HOLLEY, K., Y LINMAN, J.: «Effect of sodium editronate in adult cats». *J. Lab. Clin. Med.*, 76: 126, 1970.
- JOWSEY, J.; RIGGS, B. L.; GOLDSMITH, P. I. y cols.: «Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis». *JCEM*. 33: 752, 1971.
- JOWSEY, J.; REISS, E., y CANTERBURY, J. M.: «Long-term effects of high phosphate intake on parathyroid hormone levels and bone metabolism». *Acta Orthop. Scand.*, 45: 801, 1974.
- JOWSEY, J.; RIGGS, B. L.; KELLY, P. J. y cols.: «Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis». *Am. J. Med.* 53: 43, 1972.
- JONES, H. H.; PRIEST, J. D.; HAYES, W. C. y cols.: «Humeral hypertrophy in response to exercise». *J. Bone Jt. Surg* 59 A: 204, 1977.
- JOYCE, J. R.; PIERRE, K. R.; ROMANE, W. M. y cols.: «Clinical study of nutritional secondary hyperparathyroidism in horses». *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 158: 2033, 1971.
- KALLIO, D. M.; GARANT, P. R. y MINKIN, C.: «Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture». *J. Ultrastruct. Res.* 39: 205, 1972.
- KATZ, F. H.: «Effects of estradiol and estriol on the disposition of injected radioactive proline, hydroxyproline and tyrosine in man» *Acta Endocrinol.* 58: 664, 1968.
- KATZ, F. H., y KAPPAS, A.: «Influence of estradiol and estriol on urinary excretion of hydroxyproline in man». *J. Lab. Clin. Med.*, 71: 65, 1968.
- KLEEREKOPER, M.; OLIVER, I.; VILLANUEVA, B. y cols.: «Adverse effects of vitamin D in fluoride treated osteoporosis». International Symposium on Osteoporosis. Jerusalén, junio, 1981.
- KLOTZ, H. P.; DELORME, M. L.; OCHOA, I., y cols.: «Hormones sexuelles et secretion de calcitonine». *Sem. Hop. Paris*, 51: 1333, 1975.
- KROOK, L.; BARRET, RB.; USUI, K. y cols.: «Nutritional secondary hyperparathyroidism in the cat». *Cornwell. Vet.* 53: 226, 1963.
- KUNTZ, D.; TEYSSÉDOU, J. P.; AMOUROUX, y cols.: Resultat du traitement prolongé de l'osteoporose commune por la calcitonine de porc». *Rev. Theum.* 40: 565, 1973.
- LANGER, B.; LIEBENTHAL, J.; BAUD, L. y cols.: Effets de l'administration prolongée de diverses calcitonines dans l'osteoporose humaine». *Ann. Med. Inter.* p. 122: 149, Paris, 1971.



- LEROI, J. L.; BLOTMAN, F.; CLAUSTRÉ, J. y cols.: «Fractures du calcaneum au cours du traitement de l'ostéoporose par le fluor». *Sem. Hop. Paris*, 59: 3140, 1983.
- LEROI, J. L.; SLAME, J. L.; HUBAUD, P. y cols.: «L'ostéose fluorée après traitement prolongé par les anti-inflammatoires organo-fluorés. A propos d'un cas personnel». *Rev. Med.*, 24: 785, 1983.
- LEWIS, F.: «Fracture of neck of the femur changing incidence». *Br. Med. J.*, 283: 1217, 1981.
- LINDSAY, R.; AITKEN, J. M.; ANDERSON, J. B., y cols.: «Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen». *Lancet*, 1: 1038, 1976.
- LINDSAY, R.; HART, D. M.; FORREST, C., y cols.: «Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women». *Lancet*, 2: 1151, 1980.
- LINDSAY, R.; HART, D. H., y KRASZEWSKI, A.: «Prospective double-blind trial of synthetic steroid (org. 0014) for preventing postmenopausal osteoporosis». *Br. Med. J.*, 1: 1207, 1980.
- LINDSAY, R.; HART, D. M.; PURDIE, D., y cols.: «Comparative effect of oestrogens and a progestagen on bone loss in postmenopausal women». *Clin. Sci. Mol. Med.*, 54: 193, 1978.
- LINDSAY, R.; McLEAN, A., y KRASZEWSKI, A., y cols.: «Bone response to termination of oestrogen treatment». *Lancet*, 1: 1325, 1978.
- LINDSAY, R.; MANOLAGAS, H.; ANDERSON, O. C., y cols.: «Les stéroïdes en pathogénèse et prévention de l'ostéoporose postménopausale». En: Barzel, U. «Osteoporosis II» P. 161. Grune Stratton. 161, 1979.
- LISKOVA, M.: «Influence of estrogen on bone resorption in organ culture». *Calif. Tissue Res.*, 22: 207, 1976.
- LUPULESCU, A.: «Effect of calcitonin on fibroblast and collagen formation in rabbits: An ultrastructural and scanning electron microscopy study». *J. Morphol.*, 142: 447, 1973.
- LOCKWOOD, D. R.; VOGEL, J. M.; SCHNEIDER, V. S., y cols.: «Effect of the diphosphonate EHDP on bone mineral metabolism during prolonged bed-rest». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 533, 1975.
- MACK, T. M.; PIKE, M. C.; HENDERSON, B. E. y cols.: «Estrogens and endometrial cancer in a retirement community». *N. Engl. J. Med.*, 294: 1262, 1976.
- MAC MAHON, B.; TRICHOPOULOS, D.; COLE, P. H. y cols.: «Cigarette smoking and urinary estrogens». *N. Eng. J. Med.*, 307: 1062, 1982.
- MANOLAGAS, S. C.; ANDERSON, D. C.; LINDSAY, R.: «Adrenal steroids and the development of osteoporosis in oophorectomized women». *Lancet*, 2: 597, 1979.
- MARCUS, R.: «The relationship of dietary calcium to the maintenance of skeletal integrity, in man: An interface of endocrinology and nutrition». *Metabolism*, 31: 93, 1982.
- MARX, S. J.; WOODARD, C. J. y AURBACH, G. D.: «Calcitonin receptors of kidney and bone». *Science*, 178: 999, 1972.
- MAZESS, R. B.; MATHER, W.: «Bone mineral content of North Alaskan Eskimos». *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 916, 1974.
- MEUNIER, P. J.; BRESSOT, C.; VIGNON, E., y cols.: «Radiological and histological evolution of postmenopausal osteoporosis treated with sodium fluoride-vitamin D-calcium. Preliminary results». En: Courvoisier B; Donath, A., y Band, C. A. «Fluoride and bone». Hans Huber. Vienna, 1978.
- MEUNIER, P. J.; BRIANCON, D.; VIGNON, E., y cols.: «Effects of combined therapy with sodium fluoride-vitamin D-calcium on vertebral fracture risk and bone histology in osteoporosis». En: De Luca, H. F. (Ed.). «Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment». p. 449. University Park Press, 1981.
- MEUNIER, P. J.; COURPRON, P.; SMOLLER, J. S., y cols.: «Niflumic acid induced skeletal fluorosis: latent disease or therapeutic perspective for osteoporosis?». *Clin. Orthop.*, 148: 304, 1979.
- MEUNIER, P.; VIGNON, G.; PENSU, D., y cols.: «L'apport de la radiologie dans l'appréciation d'une déminéralisation rachidienne». *Cahiers Med. Lyonnais*, 35: 4115, 1972.
- MILHAUD, G.; BLOCH-MICHEL, H.; COUTRIS, G., y cols.: «Effet de la thyrocalcitonine de porc sur l'ostéoporose humaine». *C. R. Acad. Sci.*, (Paris), 268: 3100, 1969.
- MILHAUD, G.; TALROT, J. N., y COUTRIS, G.: «Intérêt de l'analyse en composantes principales (ACP) pour l'étude d'agents thérapeutiques. Application au traitement au long cours de l'ostéoporose par la calcitonine à faible dose». *Thérapie* 29: 611, 1974.
- MILHAUD, G.; TALBOT, J. N., y COUTRIS, G.: «Calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. Evaluation of efficacy by principal component analysis». *Biomedicine*, 23: 223, 1979.
- MILHAUD, G.; MOUKHTAR, M. S.; BOURICHON, J., y cols.: «Existence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme». *C. R. Hebd-Sean Acad. Sci. Paris*, 261: 4513, 1965.
- MINKIWI, C.; RABEDFIJA, L.; GOLDBERGER, P.: «Bone remodeling in vitro: The effect of two diphosphonates in osteoid synthesis on bone resorption in mouse calvaria». *Calif. Tissue Res.*, 14: 161, 1974.
- MORIMOTO, S.; TSUJI, M.; OKADA, Y., y cols.: «The effect of oestrogens on human calcitonin secretion after calcium infusion in elderly female subjects». *Clin. Endocrinol.* 13: 135, 1980.
- NACHTIGALL, L. E.; NACHTIGALL, R. H.; NACHTIGALL, R. D., y cols.: «Estrogen replacement therapy. II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems». *Obstet. Gynecol.* 54: 74, 1979.
- NAGANT, D. E.; DEUXCHAISNES, C.; ROMBOULTS-LINDEMANS, C., y cols.: «Roentgenologic evaluation of the action of the diphosphonate EHDP and combined therapy (EHDP and calcitonin) in Paget's disease of Bone». *AM.* 405, 1979.
- NORDENBORG, D.; SIMKIN, A.; GEDALIA, I., y cols.: «The effect of sodium fluoride and sodium mono-fluorophosphate on the mechanical properties of normal osteoporotic bone». *Isr. J. Med. Sci.*, 7: 529, 1971.



NOVO

# Profenid retard

**1**  
**COMPRIMIDO**  
POR  
**DIA**

*Além da*

**EFICACIA  
E SEGURANÇA,  
COMODIDADE  
POSOLÓGICA**

**APRESENTAÇÃO:**

Emb. de 30 comprimidos doseados a 200 mg  
de Ketoprofene

P.V.P. 1.680\$00

P.S.M.S. 325\$00

Lic. RHÔNE-POULENC, França

LABORATÓRIOS VITÓRIA  
VENDA NOVA - AMADORA







# BIFENE

(FENBUFENE)

**ANTI-REUMÁTICO DE ACÇÃO PROLONGADA**

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

**APRESENTAÇÃO:**

Cápsulas a 300 mg. - Embalagem de 48

P. V. P.  
817\$50

S. M. S.  
409\$00



Departamento de Propaganda:

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

- NORDIN, B. E. C.: «Metabolic bone and stone disease». Churchill, Livingstone. Edinburgh, 1973.
- NORDIN B. E. C.: «Osteoporosis, osteomalacia and calcium deficiency» *Clin. Orthop.*, 17: 253, 1960.
- NORDIN, B. E. C.; AARON, J.; MAKIS, N., y cols.: «Bone formation and resorption in postmenopausal osteoporosis». En: «Osteoporosis: A multidisciplinary problem. Ed. Dixon A. St. J. Russell, R. G. G., Stamp, T. C. B., p. 161 Academic Press. London, 1983.
- NORDIN, B. E. C.: «Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume postmenopausal osteoporosis». *Lancet*, 2: 227, 1981.
- NDIN, B. E. C.; PEOCOCK, M.; AARON, J., y cols.: «Osteoporosis and osteomalacia». *Clin. Endocrinol. Metab.*, 9: 277, 1980.
- NORDIN, B. E. C.; HORSMAN, A.; CRILLY, R. G. y cols.: «Treatment of spinal osteoporosis in postmenopausal women». *Br. Med. J.*, 280: 451, 1980.
- OCASIONAL SURVEY.: «Oestrogen replacement and endometrial cancer». *Br. Gynecol. Cancer Group. Lancet*, 1: 1359, 1981.
- OWEN, R. A.; MELTON, L. J.; ILSTRUP, D. M., y cols.: «Colles fracture and subsequent hip fracture risk». *Clin. Orthop.*, 171: 37, 1982.
- OWEN, R. A.; MELTON, J.; GALLAGHER, J. C. y cols.: «The national cost of acute care of hip fractures associated with osteoporosis». *Clin. Orthop.*, 150: 172, 1980.
- P AK, C. Y. C., ZISMAN, E.; EVANS, R. y cols.: «The treatment of osteoporosis with calcium infusion». *Am. J. Med.*, 47: 7, 1969.
- PALMIERI, G. M. A.; DUORAK, J.; BOTTOMLEY, R.: «Calcitonin in steroid induced osteoporosis». *N. Eng. J. Med.*, 290: 1490, 1974.
- PARK, C. Y. C.; RUSKIN, B., y CASPER, A. : «Renal effects of thyrocalcitonin». En: «Calcitonin, 1969». Proceedings of the Second International Symposium (Ed. Taylor. S. y Foster, G. V.). Heinemann Medical Book. Ltd., p. 154. London, 1970.
- PARSONS, J. A.; BERNAT, M.; BIJOET, O. L., y cols.: «Low doses of a synthetic fragment of human parathyroid hormone (h PTHi-34), as a stimulus to bone formation». Ed. Barzel.
- En: «Osteoporosis II». Gruune and stratton. Nueva York, 1979.
- PARSONS, V.; MITCHELL, C.; EMOND, A., y cols.: «The use of sodium fluoride and calcium supplement and vitamin D in the treatment of axial osteoporosis. En: Dixon, A. S. J. Russell, R. G. G. y Stamp, T. C. A. «Osteoporosis: A multi-disciplinary problem», p. 259. Academic Press. London, 1983.
- PARTHERMORE, J. G.; DEFTOS, L. J.: «Calcitonin secretion in normal human subjects». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 184, 1978.
- QUIGLEY, M. M. y HAMMOND, C. B.: «Estrogen-replacement therapy help or harard?» *N. Engl. J. Med.*, 301: 646, 1979.
- RAISZ, L. G.; A. U. WYN.; FRIEDMAN, J. y cols.: «Thyrocalcitonin and bone resorption studies employng a tissue culture bioassay». *Am. J. Med.*, 43: 684, 1967.
- RASMUSEN, H.; BORDIER, P.; MARIE, P. y cols.: «Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis». *Metab. Bone Dis. Rel. Res.*, 2: 107, 1980.
- RECKER, R.; SAVILLE, D., y HEANEY, R.: «Effect of estrogens and calcium carbonate on base loss in postmenopausal woman». *Ann. Int. Med.*, 87: 649, 1977.
- REEVE, J., TELLEZ, M.; GREEN, J. R., y cols.: «Long-term treatment of osteoporosis with 24,25-dihydroxycholecalciferol». *Acta Endocrinol.*, 101: 636, 1982.
- REEVE, J.; HESP, R.; WILLIAMS, D., y cols.: «Anabolic effect of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis». *Lancet*, 1: 1035, 1976.
- REISS, E.; CANTERBURY, J.; BERCOVITZ, M. A. y cols.: «The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man». *J. Clin. Invest.*, 49: 2146, 1970.
- REUTTER, F. V., y OLAH, H.: «Bone biopsy findings and clinical observation in long-term treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamina D». En: Baund, C. A., Courvoisier, B., Donath, A. Lagier C. (Ed.). «Fluoride and bone», p. 70, 1978.
- REYNOLDS, J. J.: «Inhibition by calcitonin of bone resorption induced *in vitro* by vitamin A». *Proc. Roy Soc. Biol.*, 170: 61, 1968.
- REYNOLDS, J. J., y DINGLE, J. T.: «Time course of action of calcitonin on resorbing mouse bones *in vitro*». *Nature*, 218, 1179, 1978.
- RICO, H.; DEL RIO, A.; FERREIROS, J. y cols.: «Utilidad clínica del test de la calcitonina» XV Congreso Esp. Gerontol. Geriat. Santiago de Compostela, 113, 1979.
- RICO, H.; DEL RIO, A.; VILLA, T. y cols.: «The role of the growth hormone in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis». *Arch. Inter. Med.*, 139: 1263, 1979.
- RICO, H., y DIAZ MEDIAVILLA, J.: «Las células óseas: sus orgígenes e implicaciones». *Rev. Clin. Esp.*, 166: 257, 1982.
- RICO, H., y ESPINOS, D.: «Nuestra experiencia en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica». *med. Clin.*, 78: 322, 1982.
- RICO, H.; HUERTAS, R.; GOMEZ, F. y cols.: «Calcitonina y calcio en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget». *Med. Clin.*, 78: 179, 1982.
- RICO, H.; HERNANDEZ DIAZ, E. R.; PUENTE CUEVAS, M. y cols.: «Estudio comparativo de las respuestas biológicas a la calcitonina con y sin suplementos de calcio». *Rev. Iberam. Invest. Clin.*, 2: 11, 1983.
- RICO H.: «Hábitos sociales y hueso». *Ann. Inter. Med.*, 1984 (en prensa).



- RICO, H.; GOMEZ-CASTRESANA, T.; HERANDEZ, ER. y cols.: «Hiperfosfatemia idiopática como causa de calcinosis tumoral». *Rev. Ortop. Traumatol.* (en prensa).
- RICH, C., y ENSINK, F.: «Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings». *Nature*, 191: 184, 1961.
- RICH, C., IVANOVICH, P.: «Response to sodium fluoride in severe primary osteoporosis». *Ann. Inter. Med.*, 63: 1069, 1965.
- RIGGS, BL.: «Treatment of osteoporosis with fluoride». En: Dixon S. Jt. Russell, R. G. G. Stamp, T. C. B. «Osteoporosis: A multi-disciplinary problem». p. 231. Academic Press. Londo, 1983.
- RIGGS, B. L.: «Hormonal factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis». En: Barzel U. (Ed.). «Osteoporosis II». p. 111. Grunne and Stratton. New York, 1979.
- RIGGS, B. L.; JOWSEY, J.; GOLDSMITH, R. S. y cols.: «Short and long-term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis». *J. Clin. Invest.*, 51: 1659, 1972.
- RIGGS, B. L.; JOWSEY, J.; KELLY, P. J., y cols.: «Role of hormonal factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis». *Isr. J. Med. Sci.*, 12: 615, 1976.
- RIGGS, B. L.; JOWSEY, J.; KELLY, P. y cols.: «Studies on pathogenesis and treatment in postmenopausal and senile osteoporosis». *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2: 317, 1973.
- RIGGS, B. L.; JOWSEY, J.; KELLY, P. J. y cols.: «Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis». *J. Clin. Invest.*, 48: 1065, 1969.
- RIGGS, B. L.; SEEMAN, E.; HODGSON, S. F. y cols.: «The fluoride/ calcium regimen for primary osteoporosis». En: De Luce, H. F., y cols. (Ed.). «Osteoporosis: Recents advances in pathogenesis and treatment», p. 433. University park Press. Baltimore, 1981.
- RIGGS, B. L.; SEEMAN, E.; HODGSON, S. F. y cols.: «Effect of fluoride-calcium regimen in vertebral fracture occurrence in post-menopausal women osteoporotic». *N. Eng. J. Med.*, 306: 446, 1982.
- RINGE, JD.; KRUSE, HP.; KUHLECORDT, F.: «Long-term treatment of primary osteoporosis by sodium fluoride». En: Band, C., Courvoisier, B., Donath, A., Logier, C. (Ed.). «Fluoride and bone». p. 228 Hans Huber. Pub. Bern., 1978.
- ROSEN, D., GEDALIA, I.; ANAISE, J., y cols.: «The effect of fluoride alone or fluoride followed eith calcium and vitamin D on disuse osteoporosis of rat tail vertebral». *Calcif. Tissue Res.*, 19, 9, 1975.
- RUBINACCI, A.; SCOTTI, A., y TESSARI, L.: «The effect of long-term treatment with L-dopa on bone mass of postmenopausal women». *Calcif. Tissue Int.*, 35 S, 15 A, 1983.
- RUSSEL, R. G. G.; MULILBANER, R. C.; BISER, S. y cols.: «The influence of pyrophosphate, condensed phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxiapatite *in vitro* and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats». *Calcif. Tissue Int.*, 6: 183, 1970.
- RUSSEL, R. G. G.; SMITH, R.; PRESTON, C. y cols.: «Diphosphonates in Paget's disease». *Lancet*, 1: 894, 1974.
- RYCKEWAERT, A.; KUNTZ, D.; TEYSSÉDOU, J. R. y cols.: «Etude histologique de l'os chez de sujets osteoporotiques en traitement prolonge par le fluorure de sodium». *Rev. Rhum.*, 39: 627, 1972.
- SAVILLE, P. D.: «Changes in bone mass with age and alcoholism». *J. Bone Jt. Surg.*, 37 B: 492, 1965.
- SAVILLE, P. D. y HEANEY, R.: «Treatment of osteoporosis with diphosphonates». *Semin. Drug. Treat.*, 2: 47, 1972.
- SCHNITZLER, C. M.: «Morphology of osteoporotic bone after treatment with fluoride, calcium and vitamin D». International Symposium on Osteoporosis. Jerusalén, junio, 1981.
- SEEMAN, E.; MELTON, L. J.; O'FALLON, W. M. y cols.: «Risk factors for spinal osteoporosis in man» *Am. J. Med.*, 75: 977, 1983.
- SHINODA, H.; ADAMEK, G.; FELIX, R., y cols.: «Structure-activity relationship of various biphosphonates». *Calcif. Tissue Int.*, 35: 87, 1983.
- SINGHY, M. y JOWSEY, J.: «Failure of calcitonin to prevent disuse osteopenia: An experimental study in rabbits». *Endocrinology*, 78: 183, 1970.
- SMITH, R.: «Biochemical disorders of the skeleton». Butterworths. London, 1979.
- SMITH, D. C.; PRENTICE, R.; THOMPSON, D. J., y cols.: «Association of exogenous and endometrial cancer». *N. Eng. J. Med.*, 293: 1164, 1975.
- SMITH, EL.; REDDAN, W., y SMITH, PE.: «Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women». *Med. Sci. Sport. Exerc.*, 13: 60, 1981.
- SPENCER, H.; KRAMER, L.; GATZA, C. y cols.: «Calcium loss, calcium absorption and calcium requirement in osteoporosis». En: Barzel U. (Ed.). «Osteoporosis II». p. 65. Grunne and Stratton, New York, 1979.
- STEVENSON, J. C.: «Calcitonin». en : Duursma, SA. y Van Der Sluys (Ed.). «Osteoporose», p. 28 Wetenschappelijke Bunge. Utrecht, 1980.
- STEVENSON, J.C.; ABEYASEKERA, G.; HILLYARD, C.J. Y cols.: «Calcitonin and the calcium regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens». *Lancet*, 1: 693, 1981.
- STEVENSON, J. C. y EVANS, I. M. A.: «Pharmacology and therapeutic use of calcitonin». *Drugs*, 257, 1981.
- STEWART, I. M.: «Fractures of neck of femur: Incidence and implications». *Br. Med. J.*, 1: 698, 1955.
- STUDD, J. W. W., y THOR, M.: «Estrogen use and endometrial cancer». *N. Eng. J. Med.* 300: 922, 1979.
- THOM, M. A.; WHITE, P. J.; WILLIAMS, R. M. y col.: «Presentation and treatment of endometrial diseases in climateric women receiving oestrogen therapy». *Lancet*, 2: 455, 1979.

- THOMPSON, J. S.; PALMIERI, G. M. A.; ELIEL, L. P. y cols.: «The effect of porcine calcitonin on osteoporosis induced by adrenal cortical steroids». *J. Bone St. Surg.*, 54 A: 1490, 1972.
- TIKANEN, H. J.; NIKKILA, E. A.: «Menopausal oestrogen therapy serum lipoproteins, and ischaemic heart disease». *Lancet*, 1: 1319, 1981.
- UHTHOFF, H. K.; JAWORSKI, Z. P. G.: «Bone loss in response to long-term immobilization». *J. Bone. Jt. Surg.*, 60 B: 420, 1978.
- U.S.A., MINISTERIO DE AGRICULTURA, *JAMA*, 208: 1113, 1969.
- VAN PAASEN, H. C.; POORTMAN, J.; BORGART CREUTZBURG, H. I. C. y cols.: «Oestrogen binding proteins in bone cell cytosol». *Calcif. Tissue Res.*, 25: 249, 1978.
- VAUGHAN, J.: «The physiology of bone» (2.<sup>a</sup> ed). Clarendon Press. Oxford, 1975.
- WACHMAN, A.; BERNSTEIN, D. S.: «Diet and osteoporosis». *Lancet*, 1: 958, 1968.
- WALLACE, W. A.: «The increasing incidence of fractures of the proximal femur: An orthopaedic epidemic». *Lancet*, 1: 1413, 1983.
- WALLACH, S.; COHN, S. H.; ATKINS, H. C. y cols.: «Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis». *Curr. Ther. Res.*, 22: 556, 1977.
- WALTON, J.; SOURUNGUER, M.; BORTTER, FC.: «Effects of calcium infusions in patients with postmenopausal osteoporosis». *Metabolism*, 24: 649, 1975.
- WARSHAWSKY, H.; GOLTZMAN, D.; REOULEAU, M. F., y cols.: «Direct *in vivo* demonstration by radioautography of specific binding sites for calcitonin in skeletal and renal tissues of the rat». *J. Cell. Biol.*, 85: 682, 1980.
- WASE, A. W.; SOLWSKI, J.; RICHES, E. y cols.: Action of thyrocalcitonin in bone». *Nature*, 214: 83, 1967.
- WEIDMANN, S. M., y WEATHERELL, J. A.: «Effects of fluoride on bone». *J. Bone Jt. Surg.*, 44: 437, 1962.
- WEISS, R. E.; SINGER, F. R.; GORN, A. H. y cols.: «Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis». *J. Clin. Invest.*, 68: 815, 1981.
- WEISS, N.; URE, C. L.; BALLARD, J. H. y cols.: Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen». *N. Eng. J. Med.*, 303, 1195, 1980.
- WOLINSKY, L.; SIMKIN, A.; GUEGENHEIM, K.: «Effects of fluoride on metabolism and mechanical properties of rat bone». *Am. J. Physiol.*, 223: 46, 1972.
- WOO, SLY.; KUEY, S. C.; AMIEL, D. y cols.: «The effect of prolonged physical training on the properties on long-term bone; a study of wolff's law». *J. Bone Jt. Surg.*, 63 A: 780, 1981.
- W U, K.; FROST, H. M.: «Bone formation in osteoporosis. Appositional rate measured by tetracyclines labelling». *Arch. Pathol.*, 88: 508, 1969.
- Y ARRINGTON, D. T.; COPEN, C. C.; DLOCK, H. E. y cols.: «Experimental parturient hypocalcemia in cows following prepartal chemical inhibition of bone resorption». *Am. J. Pathol.*, 87: 615, 1977.
- ZIEL, H. K.; FINKLE, W. D.: «Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens». *N. Engl. J. Med.*, 293: 1167, 1975.
- ZILLOTTO, D.; LUISETTO, G., y GASTALDO, M., y cols.: «Trattamento a lungo termine dell'osteoporosi con calcitonina di salmone». En: Gennari, C., Segre, G. (Ed.). «The effects of calcitonins in man», p. 153. Masson Milano, Italia, 1983.



HOSPITAL DE S. JOÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
DO PORTO

## ASPECTOS CITOLÓGICOS DO LÍQUIDO ARTICULAR (EM IMAGENS)

A. Lopes Vaz, F. Simões Ventura

Departamento de Reumatologia, H. S. João  
Porto, P

A população celular do líquido sinovial na artrite é constituída fundamentalmente por polimorfonucleares, células macrofágicas, linfócitos e células do revestimento mesotelial.

Os polimorfonucleares e as células macrofágicas desenvolvem intensa actividade de fagocitose dos materiais do meio sinovial (imunocomplexos, fibrina, proteoglicanos, etc.) o que conduz à formação de inclusões visíveis no exame a fresco (fig. 1), em esfregaços corados pelo Wright e em microscopia electrónica.

Os vacúolos de fagocitose apresentam unidade de membrana, resultante da invaginação da membrana celular, e actividade de fosfatase ácida (fig. 2 e 3) resultante da fusão com os lisossomas primários.

Grande número das inclusões observadas a fresco são de natureza lipídica pois coram pelo "oil red O" e pelo negro de Sudão B (fig. 4).

O aspecto ultraestrutural destas inclusões lipídicas é diferente do das inclusões fagocitárias pois são menos electronopacas, de conteúdo mais homogéneo e não têm membrana limitante (fig. 5).

## SYNOVIAL FLUID: SOME CYTOLOGICAL PICTURES

A. Lopes Vaz, F. Simões Ventura

Department of Rheumatology, H. S. João,  
Oporto, P

The cellular population of the synovial fluid in arthritis is chiefly constituted by polymorphonuclear leucocytes, macrophages, lymphocytes and cells from the mesothelial lining.

The polymorphonuclear leucocytes and the macrophages develop and intense activity of phagocytosis on the substances of the synovial fluid (immune complexes, fibrin, proteoglycans, etc.) which causes the formation of visible inclusions in fresh smears (Fig. 1), in smears stained by the Wright's stain and with the electron microscope.

The vacuoles of phagocytosis show a limiting membrane, resulting from the invagination of the cellular membrane, and acid phosphatase activity (Fig. 2 and 3), resulting from the fusion with the primary lysosomes.

A great number of the inclusions observed in fresh smears are of a lipid nature since they stain by means of Oil Red O and Sudan Black B (Fig. 4).

The ultrastructural look of these lipid inclusions is different from the phagocytosis inclusions. They are less opaque, more homogeneous and they don't have the limiting membrane (Fig. 5).



# UM SIGNIFICATIVO AVANÇO NA TERAPÊUTICA ANTI-REUMÁTICA

- ANTI-INFLAMATÓRIO
- RELAXANTE MUSCULAR
- ANALGÉSICO



# Latesil<sup>®</sup>

CREME

Comprovado no  
INSTITUTO PORTUGUÊS DE REVMATOLOGIA

**Composição:**

100 g de creme contém:

Ácido Flufenâmico 3 g  
Salicilato de Dietilamina 10 g  
Nopoxamina 1 g

**Apresentação:**

Bisnagas com 100 g  
PVP 1053\$00  
SMS/ADSE 526\$50

**KALICHEMIE**

Representante: Quimifar, Lda.  
Av. Estados Unidos da América, 51-D  
Tel. 80 33 31 / 1700 LISBOA



# Gastrozepina® 50

Antimuscarínico  
Gastro-selectivo

Pirenzepina

Na

Clínica

Reumatológica

A agressividade gástrica dos anti-inflamatórios não esteróides poderá, por mecanismos diversos, expor a mucosa gástrica à acção lesiva destes fármacos e à corrosão provocada pelo ácido clorídrico e pepsina.

GASTROZEPINA controla as queixas dispépticas, com eficácia e boa tolerância, dos doentes submetidos a terapêuticas anti-inflamatórias prolongadas.

## Bibliografia:

M. VIANA QUEIRÓS – Anti-inflamatórios e mucosa gástrica  
O Médico n.º 1540 – Ano 30, Vol. 98, 5.3.81

ADJAN, M.: Investigations on the improvement of gastric tolerance of non-steroid antiphlogistic agents. Results using pirenzepin  
Therapiewoche 29, 5931-5932 (1979)

BACH, G.L.: Use of pirenzepine in the elimination of gastro-intestinal side-effects produced by antiphlogistic agents.  
Therapiewoche 30, 5960-5967 (1980)

---

Apresentação: Embalagem com 60 comprimidos a 50 mg – P.V.P. 2.120\$00

---

**Medicamento Comparticipado  
a 50%**

(Decreto-Lei n.º 68/84)

---

Preparado por Unifarma,  
sob licença de

**Boehringer  
Ingelheim**



Serviços de Informação Médica:

Av. António A. de Aguiar, 104-1.º – 1000 Lisboa  
R. Fonseca Cardoso, 20-1.º – 4000 Porto

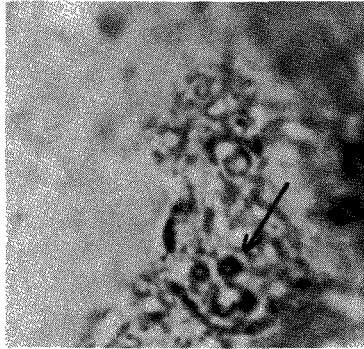


Fig. 1 – Aspectos de ragocitose (seta).

Fig. 1 – Aspects of "RA cells" inclusions (arrow).

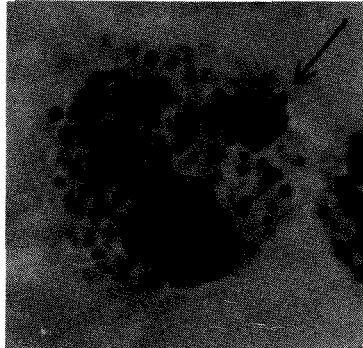


Fig. 2 – Inclusão com actividade de fosfatase ácida (seta) numa célula do líquido sinovial (precipitação de sulfureto de chumbo).

Fig. 2 – Inclusion with acid phosphatase activity (arrow) in a cell of synovial fluid (lead sulphide precipitation).

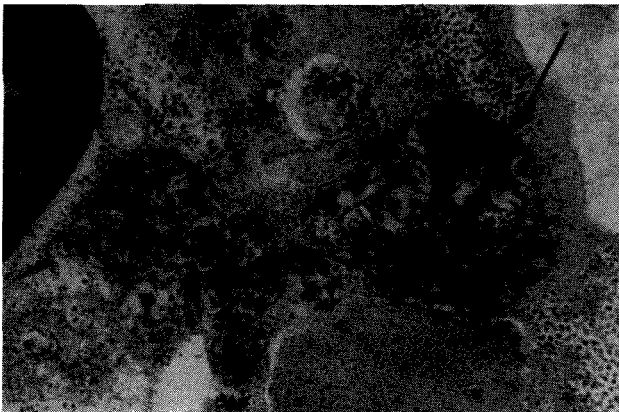


Fig. 3 – Actividade de fosfatase ácida, numa inclusão intracelular (seta), em microscopia electrónica (X24000).

Fig. 3 – Acid phosphatase activity in an intracellular inclusion (arrow) at electron microscope (X24000).



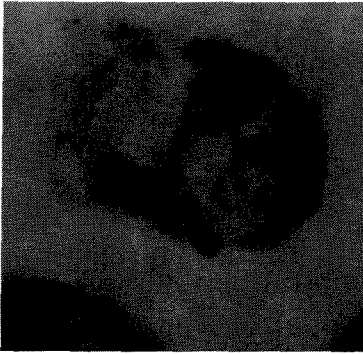


Fig. 4 – Gotas lipídicas, coradas pelo negro de Sudão B.

Fig. 4 – Lipid droplets stained by Sudan Black B.

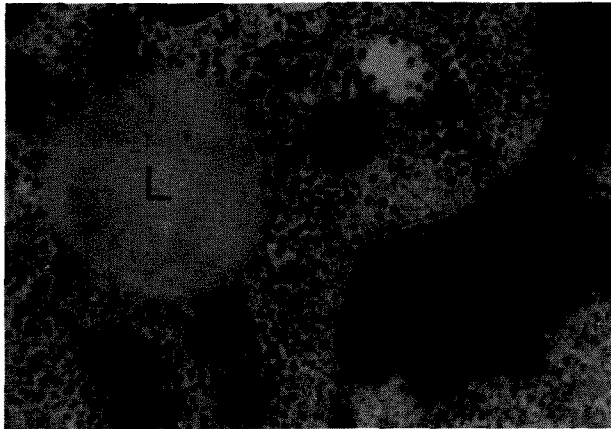


Fig. 5 – Inclusão de material lipídico (L), em microscopia electrónica (X36000).

Fig. 5 – Inclusion of lipid substance (L) at electron microscope (X36000).

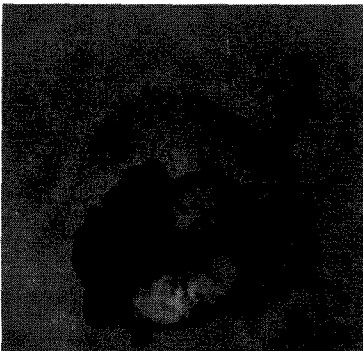


Fig. 6 – Nódulos de glicogéneo, à periferia da célula, corados pelo P.A.S..

Fig. 6 – Glycogen deposits at the cell rim stained by the P.A.S..

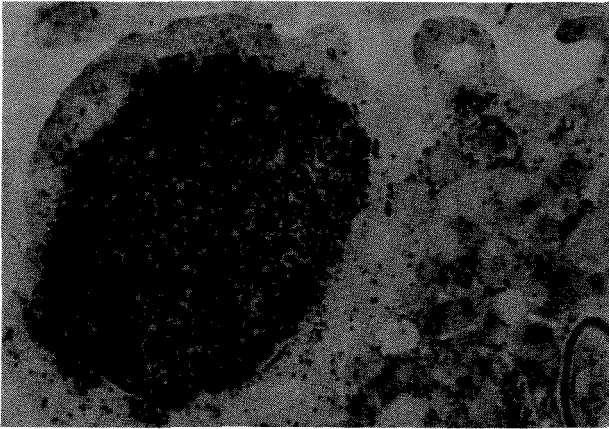


Fig. 7 – Nódulo de glicogéneo fazendo proclidência na periferia celular em microscopia electrónica (X24000).

Fig. 7 – Glycogen deposit protruding at the cell rim at the electron microscope (X24000).

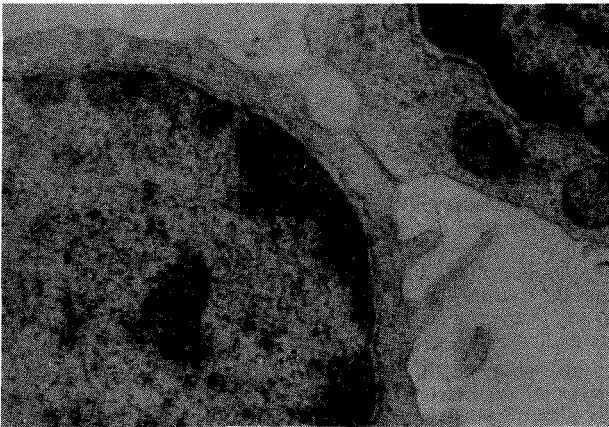


Fig. 8 – Imagem de comunicação intercelular em microscopia electrónica (X10000).

Fig. 8 – Intercellular connection at electron microscopy (X10000).

Por vezes, nódulos de glicogéneo, corados pelo P.A.S., dispõem-se à periferia das células (fig. 6), facto este que confirmámos em microscopia electrónica (fig. 7), podendo no exame a fresco dar origem também a inclusões ragocitárias.

Sometimes glycogen deposits stained by the Periodic acid-Schiff reaction locate themselves at the rim of the cells (Fig. 6). We could confirm this fact with electron microscopy (Fig. 7). In fresh smears these deposits can originate "RA cells" inclusions.



Os linfócitos podem apresentar um aspecto "quiescente" ou de activação pelos materiais antigénicos (ou outros) do meio sinovial. Nestas circunstâncias revelam maior basofilia, são maiores e apresentam aumento da relação citoplasma/núcleo. Alguns autores designam-nos por imunoblastos.

A nível ultraestrutural as imagens de "comunicação" interlinfocitária ou linfocito-macrofágica (fig. 8) constituem um apoio à ideia da activação imunológica destas populações celulares.

Concluindo, podemos dizer que o meio sinovial contém materiais vários que originam activação das populações celulares. Esta activação pode ser revelada morfológica e citocimicamente nas células fagocitárias por invaginação da membrana celular e formação de vacúolos de fagocitose com evidenciação de actividade enzimática e, nos linfócitos, pelo aparecimento de imunoblastos e imagens de comunicação intercelular.

#### ASPECTOS CITOLÓGICOS DO LÍQUIDO ARTICULAR (EM IMAGENS)

A. Lopes Vaz, F. Simões Ventura

Departamento de Reumatologia, H. S. João Porto, P

**RESUMO** – As inclusões das células do líquido sinovial, na artrite, foram estudadas através de microscopia óptica e electrónica e por métodos citocimicos.

A formação de algumas inclusões deveu-se à fagocitose de materiais locais pelos macrófagos e pelos polimorfonucleares. Outras inclusões correspondiam a gotículas lipídicas desprovidas de membrana limitante, enquanto que um terceiro tipo era formado por nódulos de glicogéneo.

Alguns aspectos de activação imunológica foram também verificados na população linfocitária do meio sinovial.

The lymphocytes may look as "resting" cells or they may look activated by antigenic (or other) substances of the synovial fluid. In this case they reveal a greater degree of basophilia; they are larger; and the cytoplasm-nucleus ratio is enhanced. Some authors call them "immune blasts".

When seen with the electron microscope the picture of the connections between lymphocytes, or between lymphocytes and macrophages (Fig. 8) supports the idea of immunological activation of these cells.

In sum, the synovial fluid contains several substances which activate cells sets. This activation may be morphologically and cytochemically revealed in phagocytic cells by means of cellular membrane invagination and by forming phagocytosis vacuoles which show enzymatic activity. The lymphocytic activation is revealed by the presence of "immune blasts" and the picture of intercellular connections.

#### SYNOVIAL FLUID: SOME CYTOLOGICAL PICTURES

A. Lopes Vaz, F. Simões Ventura

Department of Rheumatology, H. S. João, Oporto, P

**SUMMARY:** The inclusions of synovial fluid cells in rheumatic diseases were studied by optical and electron microscopy and cytochemical methods.

The formation of some inclusions is due to the phagocytosis of local substances by the macrophages and the polymorphonuclear phagocytes. Other inclusions are represented by lipid droplets without limiting membrane. There is still another kind of inclusions formed by glycogen deposits. Some aspects of immunological activation were also present in the synovial fluid lymphocytic population.

CASOS CLÍNICOS

## NEUROLUPUS

(A propósito de 3 casos clínicos)

CARLOS MIRANDA ROSA\*, JOSÉ A. CANAS DA SILVA\*, JOSÉ A. PEREIRA DA SILVA\*\*,  
M. VIANA QUEIROZ\*\*\*

\*Médicos Internos do Internato Complementar de Reumatologia (Resp. Prof. Dr. M. Viana Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Dr. Fernando de Pádua) do H. S. Maria

\*\*Especialista em Reumatologia. Núcleo de Reumatologia (Resp. Prof. Dr. M. Viana Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Dr. Fernando de Pádua) do H. S. Maria

\*\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia do H. S. Maria. Professor Auxiliar Convocado da Faculdade de Medicina de Lisboa e Responsável pelo Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Dr. Fernando de Pádua) do H. S. Maria

**RESUMO** – Os autores apresentam três casos clínicos de **Lupus Eritematoso Sistémico** com envolvimento do **Sistema Nervoso Central**.

No **Caso Clínico N.º 1**, a doente desenvolveu um **síndrome orgânico-cerebral**, de início insidioso e evolução arrastada.

No **Caso Clínico N.º 2**, o aparecimento de um episódio convulsivo epiléptiforme do tipo grande mal, constitui a manifestação inaugural do **neurolupus**.

No **Caso Clínico N.º 3**, a evolução de um **Lupus** aparentemente benigno foi interrompida pela instalação brusca de um coma por enfarte cerebral extenso.

A terapêutica das manifestações neuropsiquiátricas e da doença lúpica é indissociável e consiste essencialmente na administração de corticoesteróides e de imunossupressores.



**RÉSUMÉ** – Les auteurs rapportent trois cas d'atteinte du Système Nerveux Central au cours d'un Lupus Erythémateux Systémique.

Dans le cas N.º 1, un syndrome confuso-démientiel s'est présenté de façon insidieuse et cours chronique.

Dans le cas N.º 2, une épilepsie de type grand mal, a été la manifestation inaugurale de *neuro*lupus.

Dans le cas N.º 3, la survenue d'un coma brutal, a bouleversé le cours d'un Lupus apparemment bénigne.

Le traitement des troubles neuropsychiques est indissociable de celui de la maladie lupique, qui repose sur les corticoïdes et les immuno-supresseurs.

**SUMMARY** – The authors report three cases of central nervous system involvement in Systemic Lupus Erythematosus.

In the first case, an organic brain syndrome with insidious onset of inability to perform simple calculations and loss of orientation to time and space was seen.

The second case, neurologic manifestations, presented with grand mal seizures.

Fatal outcome occurred in case three, soon after abrupt onset of coma associated extensive cerebral infarction.

Therapeutical approach chiefly depends on high-dose steroids and immuno-suppressors drugs.

## INTRODUÇÃO

As manifestações neuropsiquiátricas observadas no decurso do Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) são frequentes, podendo surgir em qualquer altura da evolução da doença em mais de 45% dos doentes<sup>(1)</sup>.

Os mecanismos etiopatogénicos responsáveis pelo aparecimento das manifestações clínicas são complexos, com alguns aspectos ainda longe de estarem esclarecidos.

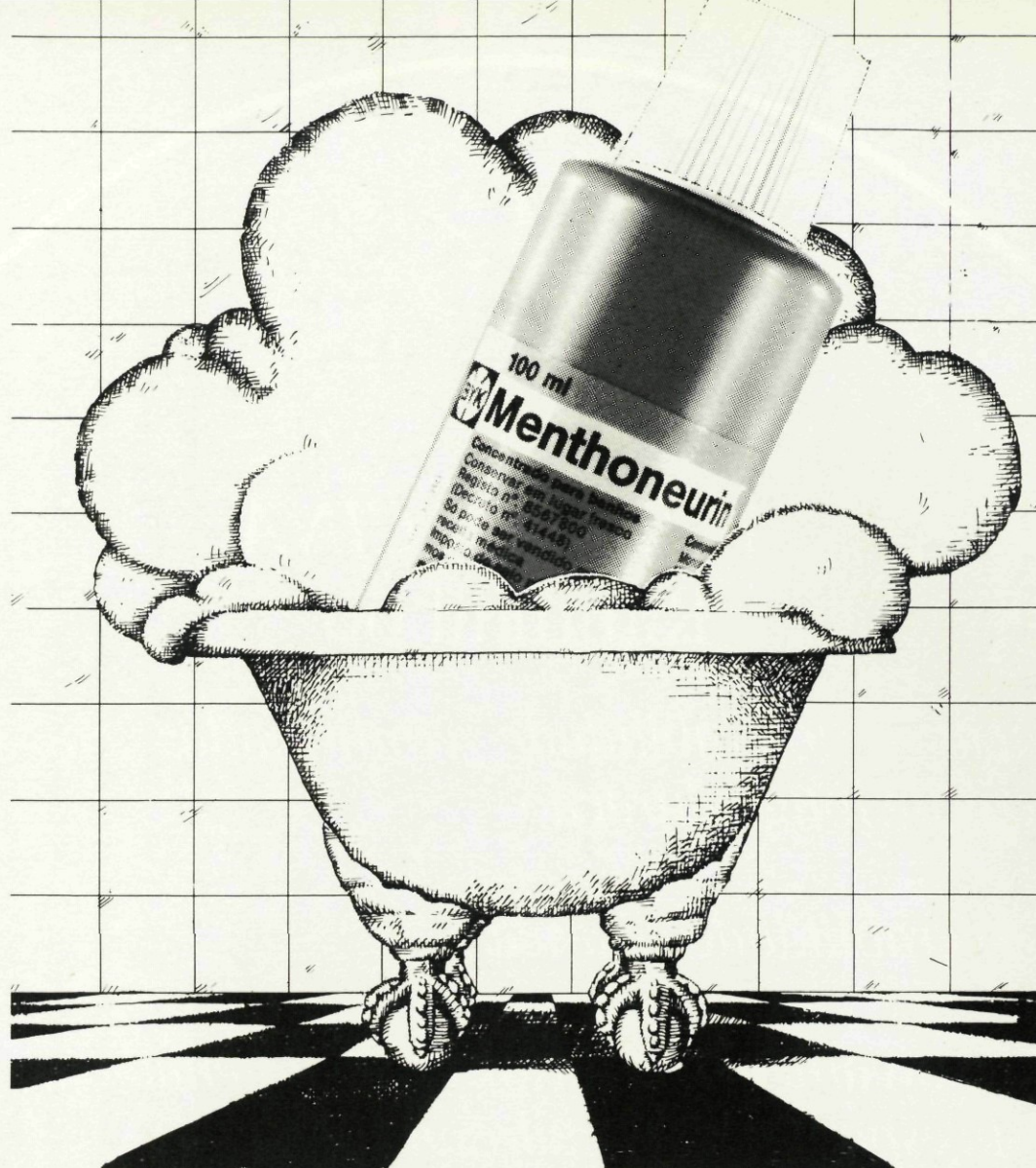
O conceito clássico que confere um papel preponderante na génese das manifestações clínicas, à presença de lesões de vasculite cerebral nos vasos de pequeno calibre é actual, e tem substracto histopatológico indiscutível.

Contudo, a participação de outros mecanismos de natureza imunológica, com realce para a actuação dos anticorpos linfocitotóxicos de reacção cruzada com o tecido cerebral<sup>(2)</sup>, a disfunção dos plexos coróides por deposição local de imunocomplexos e o bloqueio dos neurotransmissores por anticorpos não citotóxicos, parecem ser factores etiopatogénicos de importância não desprezível<sup>(3,4)</sup>.

Na expressão clínica de algumas das manifestações do Lupus Neuropsiquiátrico, os fenómenos de vasculite cerebral apresentam aspectos "sui-generis", visto não terem sido detectados depósitos de imunocomplexos, semelhantes aos observados na parede dos vasos da pele e do rim destes doentes<sup>(4)</sup>.

Assim, as arteríolas e os capilares cerebrais dos doentes afectados, podem exibir alterações estruturais onde coexistem lesões de necrose com degenerescência fibrinoide e espessamento proliferativo da íntima e da média, com infiltrado inflamatório escasso ou inexistente em zonas de microenfarte focal<sup>(4,5)</sup>. Estas lesões podem ser a causa de défices neurológicos focais e, quando numerosas, de alterações difusas da função cerebral<sup>(2)</sup>.





# Menthoneurin<sup>®</sup>

## concentrado para banhos

**o alívio rápido, eficaz e prolongado das dores reumáticas**

### Composição

Monossalicilato de glicol	30 mg
Nicotinato de benzilo	40 mg
Nicotinato de metilo	40 mg
Cânfora	14 mg
Excipiente q.b.p.	1 ml

### Indicações

Dores reumáticas de qualquer etiologia. Reumatismo muscular e articular.  
Nevrites, lumbago, ciática, etc.  
Perturbações da circulação periférica. Terapêutica complementar de lesões traumáticas.

### Posologia

Para uma apreciação da reacção individual do doente, o primeiro banho deverá ser feito com 5 ml de **Menthoneurin** concentrado (conteúdo de 1/2 tampa do frasco) em cerca de 200 l de água. A dose poderá ser aumentada para 8 ou 10 ml.

A duração do banho deverá ser, em média, de 10 minutos; para obter um efeito mais intenso poderá prolongar-se para 15 ou 20 minutos.

Os banhos devem repetir-se com intervalos de 2 ou 3 dias.

### Precauções

Os banhos com **Menthoneurin** pouco antes da menstruação podem adiantar o ciclo. Os doentes com tuberculose, doenças febris, perturbações cardiovasculares graves, tensão arterial instável ou hipertensão, só devem tomar banhos com **Menthoneurin** concentrado após autorização médica. Os banhos para estes doentes devem ser de curta duração, com dose reduzida e, de preferência, sob vigilância.

**Menthoneurin**, concentrado para banhos, só deve ser utilizado em solução e por pessoas de pele intacta, evitando-se o contacto com os olhos, nariz e a boca.

### Apresentação

Frasco plástico com 100 ml de concentrado.  
P.V.P. 715\$00 (S.M.S. 357\$50)



**Byk Gulden  
Pharmazeutika  
Konstanz**

Rua Sampaio e Pina, 12 - 8.º Esq. - 1000 Lisboa - Tel. 68 3781





## ACEMETACINA Rantudil 60

- \* *Eficácia e tolerabilidade confirmadas em ensaios clínicos de longa duração*
- \* *Boa tolerabilidade gástrica*
- \* *Significativamente superior ao diclofenac e ao piroxicam na espondilite anquilosante*
- \* *Mais eficaz e melhor tolerada que o piroxicam nas artroses, em dupla ocultação*
- \* *Efeito marcado e rápido na dor motivada por coxartroses e gonartroses*
- \* *Não ofende a cartilagem articular*
- \* *Não modifica o metabolismo nem causa alterações pré-mutacionais do ADN*
- \* *Não interfere com a terapêutica anti-hipertensora*

I INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ACEMETACIN  
Funchal, Abril de 1984

Rantudil

Laboratórios **Bial**

Apesar de nem sempre se encontrar uma correlação clínico-patológica bem estabelecida, as lesões essencialmente vasculares podem interessar o Sistema Nervoso Central (S.N.C.) a qualquer nível, daí resultando quadros clínicos polimórficos<sup>(6)</sup> (Quadro I).

### QUADRO I MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Em 140 Doentes com L.E.S.

<i>Manifestações</i>	<i>N.º de Doentes</i>
A. Relacionadas com L.E.S. ....	52
Alterações Psiquiátricas .....	24
Convulsões .....	17
Sinais das Vias Longas .....	16
Alts. dos Nervos Cranianos .....	16
Neuropatia Periférica .....	15
Sinais <b>Cerebelares</b> .....	5
Escotomas .....	4
Papiledema (Pseudotumor) .....	2
Coreia .....	2
Meningite, Mielite .....	1
B. Outra causa .....	19
Alteração Psiquiátrica .....	13
Meningite .....	2
Neuropatia Periférica .....	3
Convulsões .....	1

In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. *Textbook of Rheumatology* 2nd Edit. Saunder Company Chap. 69. Pag. 1084, 1985.

Na ausência de critérios de diagnóstico clínicos ou laboratoriais específicos, o diagnóstico de cerebrite lúpica assenta em bases clínicas e de exclusão de outras situações que podem surgir como complicação da doença ou da terapêutica instituída, e que podem incluir a presença de urémia elevada, de hipertensão arterial (H.T.A.), de infecções intercorrentes e, após a administração de doses elevadas de corticoesteróides, sendo possível que qualquer uma destas situações possa produzir quadros neuropsiquiátricos de difícil diagnóstico diferencial<sup>(2)</sup>.

#### CASO CLÍNICO N.º 1

A.M.M.T., do sexo ♀, de 40 anos de idade, com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S), segundo os critérios da American Rheumatism Association (A.R.A.), foi hospitalizada em Fevereiro de 1985 por proteinúria de 4 g nas 24 h, apresentando também um quadro de bradipiquia, alterações mnésicas e dificuldade na realização de cálculos mentais.

A doença actual iniciou-se aos 34 anos de idade com febre (38° C), poliartrite bilateral e simétrica das pequenas articulações das mãos (metacarpo-falângicas (M.C.F.) e interfalângicas proximais (I.F.P.), punhos e tíbio-társicas, Rash malar bilateral e fotossensibilidade cutânea.

Seis meses após o início das queixas refere o 1.º internamento hospitalar por febre (38°/39° C) e pleuropericardite, tendo-lhe sido diagnosticado L. E. S. com base no quadro clínico citado, e por laboratorialmente apresentar no soro anticorpos antinucleares (A.A.N.) com padrão homogéneo e anticorpo anti-DNA nativo.



Em 1980 (aos 35 anos de idade), tomando regularmente naproxeno na dose de 1 g/dia e prednisona na dose de 7,5 mg/dia, foi-lhe diagnosticada H.T.A., acompanhada de valores patológicos de proteinúria das 24 h ( $> 0,5$  g/24.h).

Em Dezembro de 1980 foi submetida a biópsia renal cujo exame histológico revelou um padrão de glomerulonefrite proliferativa mesangial. Foi medicada com prednisona na dose de 12,5 mg/dia e clortalidona na dose de 50 mg/dia.

Em 1982 (aos 37 anos de idade), refere o aparecimento de fenómeno de Raynaud dos dedos das mãos, sendo medicada com nifedipina na dose de 30 mg/dia.

Em Fevereiro de 1984 (aos 39 anos de idade), refere um episódio súbito de desvio esquerdo da comissura labial que se resolveu espontaneamente em algumas horas, acompanhado de parésia da mão direita que persistiu como sequela.

Em Fevereiro de 1985 foi internada pela 2.<sup>a</sup> vez por recorrência de proteinúria (4 g nas 24 h), referindo desde há alguns meses a instalação de um quadro insidioso e com carácter flutuante de alterações mnésicas, lentidão de ideia e dificuldade na realização de cálculos mentais simples.

No exame objectivo a doente apresentava-se lúcida destacando-se, todavia, a presença de bradipsiquia, de dificuldade na realização de cálculos mentais simples e de alterações mnésicas.

O pulso era rítmico e regular com 80 p.p.m. e a T.A. de 130/80 mmHg.

O exame objectivo cardiopulmonar não revelou alterações e o abdómen apresentava-se mole, depressível, indolor à palpação e sem organomegália.

Nos membros superiores apresentava fenómeno de Raynaud dos dedos das mãos e vasculite peri-ungueal.

No exame neurológico a doente apresentava reflexos osteotendinosos mais vivos no membro superior direito, sem alterações de sensibilidade, nomeadamente no território dos nervos cubital e mediano. A força muscular encontrava-se diminuída globalmente na mão direita, tendo o exame neurológico sido compatível com sequela de lesão antiga do 1.<sup>o</sup> neurónio.

Exame oftalmológico com fundoscopia – Sem alterações.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Exames Laboratoriais

Hemoglobina 13 g/dl; G.V. 4.660.000/mm<sup>3</sup>; Leuc. 4.700/mm<sup>3</sup> (N 78%, E 1%, B 0%, L 32%, M 2%); Plaq. 180.000; V.S. 28 mm/1.<sup>a</sup> h; Glic. 99 mg/dl; Ur. 32 mg/dl; Creat. 0,9 mg/dl; P.T. 7,1 g/dl (Alb. +  $\alpha_1 = 51,1\%$ ,  $\alpha_2 = 8,5\%$ ,  $\beta = 10,9\%$ ,  $\gamma = 29,4\%$ ); Colest. 180; Est. 129;

P.F. Hepática e Ionograma – Sem alterações;

CH<sub>50</sub> 240 U/ml; C<sub>3</sub> 62 mg/dl; C<sub>4</sub> 31 mg/dl;

Imunocomplexos Circulantes – Negativo;

Ra Test – Positivo e Waaler-Rose – Negativo;

A.A.N. 1/100 com padrão homogéneo; Anti-DNA – Positivo;

Anti-R.N.P. – Negativo;

Urina Tipo II – Densidade 1.025 com proteinúria das 24 h = 4 g; Sem outros elementos anormais; Sedimento com raras células epiteliais, raros leucócitos, raros eritrócitos e sem cilindrúria.

### Outros Exames Complementares de Diagnóstico

Rx do Tórax e E.C.G. – Sem alterações

E.E.G. – Sem alterações da electrogénese

Tomografia Axial Computorizada do Crânio (T.A.C.) – Imagens de hipodensidade difusa atingindo ambos os hemisférios. Alargamento sulcal e ventricular (Fig. 1).

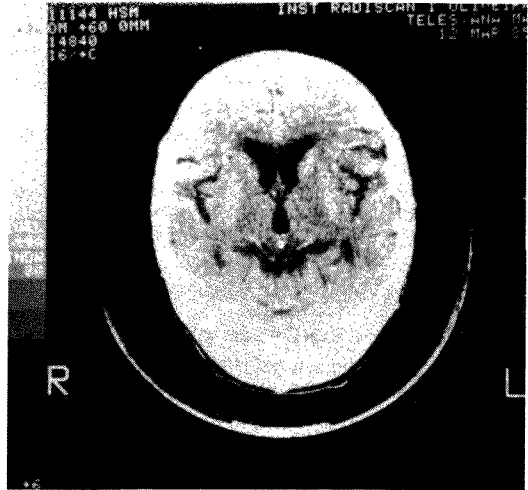
E.M.G. com estudo da condução nervosa – Sem alterações valorizáveis

Angiografia fluoresceínica retiniana – Sem alterações

A biópsia renal efectuada não revelou modificações em relação ao padrão anterior de glomerulonefrite proliferativa mesangial.

A doente foi medicada com prednisona na dose de 25 mg/dia, clortalidona na dose de 50 mg/dia e nifedipina na dose de 40 mg/dia. Teve alta após 20 dias de internamento, com melhoria de proteinúria das 24 h (1 g nas 24 h), e sem alterações singnificativas do S.N.C.

Fig. 1 - T. A. C. Cerebral (Caso Clínico N.º 1) -  
- Hipodensidade cortical difusa, alargamento sulcal e ventricular.



## CASO CLÍNICO N.º 2

A.M.G.P., do sexo Q, de 17 anos de idade, com o diagnóstico de L.E.S., de acordo com os critérios da A.R.A., foi hospitalizada em Janeiro de 1985 por febre 39° C, edemas dos membros inferiores e periorbitários, e cefaleias frontais intensas.

Em Janeiro de 1984 refere o início da doença actual com o aparecimento de febre (38° C), artrite bilateral e simétrica das pequenas articulações das mãos (MCF.s e IFP.s), úlceras aftosas da orofaringe, fotossensibilidade cutânea e Rash malar bilateral.

De Abril a Setembro de 1984 verificou-se uma remissão da sintomatologia, persistindo apenas a fotossensibilidade cutânea, não estando a doente submetida a qualquer terapêutica.

Em Novembro de 1984 foi internada pela primeira vez por exacerbação das queixas descritas, tendo-lhe sido diagnosticado L.E.S. com base no quadro clínico e laboratorial com A.A.N. + 1:1000, anti-DNA 1:100 e V.D.R.L. + tendo alta após 1 mês de internamento, medicada com prednisona na dose de 40 mg/dia.

Em Janeiro de 1985 é de novo hospitalizada por febre (38°/39° C), edemas dos membros inferiores e periorbitários, e cefaleias frontais intensas, iniciadas 6 dias antes.

No 1.º dia de internamento hospitalar. apresentando-se a doente febril (39°) e com valores tensionais elevados (T.A. 190/120 mmHg), teve 2 episódios convulsivos do tipo grande mal epiléptico, separados entre si por cerca de 2 horas, e que se resolveram em poucos minutos após administração de Valium® na dose de 10 mg i.m.

Na observação neurológica efectuada no período post-crítico, a doente apresentava-se vigil, com boa orientação temporo-espacial, sem alterações da articulação verbal e sem sinais meníngeos.

As pupilas eram isocóricas e os fundos não apresentavam alterações. Não foram detectados sinais de compromisso das vias longas.

O exame oftalmológico com fundoscopia não revelou alterações.



## EXAMES COMPLEMENTARES

### Exames Laboratoriais

Hb 7,8 g/dl; G.V. 2.850.000 mm<sup>3</sup>; Leuc. 7.300 mm<sup>3</sup> (N 77%, E 0%, B 0%, L 20%, M 3%); Plaq. 180.000 mm<sup>3</sup>; V.S. 40 mm/1.<sup>a</sup> h; Glic. 78 mg/dl; Ur. 35 mg/dl; Creat. 1,0 mg/dl; Clearance da Creatinina 60 ml/min.; Bilirrubina total: 0,75 mg/dl; P.T. 6,0 g/dl (Alb. +  $\alpha_1$  = 58,8%,  $\alpha_2$  12,5%,  $\beta$  15,4%,  $\gamma$  13,4%;

Provas da função hepática – Sem alterações

D.H.L. 617 U/L (N < 250); C.P.K. 15 U/L; Ionograma Sérico – S/Alt.

Urina Tipo II – Ácida com densidade 1.015, com 1,7 g de proteinúria nas 24 h; Sedimento com raras células epiteliais, raros leucocitos, alguns eritrocitos e sem cilindrúria;

Coombs directo – Positivo; CH<sub>50</sub> 116 U/ml; C<sub>3</sub> 30 mg/dl; C<sub>4</sub> 15 mg/dl

Ra Test – Negativo e Waaller-Rose – Negativo;

I.C.C. – Negativo; A.A.N. – Positivo 1:1000, padrão homogéneo;

Anti-DNA – Positivo 1-100;

Hemoculturas e Urinoculturas – Negativas

Exame do Liquor: Límpido, incolor estéril,

Pandy – Neg., Prot. 15 mg/dl, Células 0,4/mm<sup>3</sup>

### Outros Exames Complementares de Diagnóstico

Rx do Tórax e E.C.G. – Sem alterações

E.E.G. revelando um padrão de *electrogénese* com actividade lenta difusa do grau III/V e actividade pseudoperiódica com certo carácter focal posterior direito.

A T.A.C. cerebral não revelou alterações, o mesmo acontecendo com a angiografia fluoresceínica retiniana.

A biópsia renal revelou um padrão de glomerulonefrite proliferativa difusa, sem crescentes.

A terapêutica instituída consistiu na administração de antibióticos (gentamicina na dose de 160 mg/dia e cefradina na dose de 4 g/dia) que a doente tomou durante 11 dias, anti-hipertensores (propranolol na dose de 240 mg/dia e prazosina na dose de 2 mg/dia), anti-convulsivantes (hidantina na dose de 300 mg/dia), prednisona na dose de 80 mg/dia e, depois, após ter sido conhecido o padrão histopatológico renal, iniciou azatioprina na dose de 50 mg/dia.

Com a terapêutica instituída, a doente ficou apirética em 48 horas, não se registando qualquer recorrência de episódios convulsivos nos dias seguintes. Os valores tensionais mantiveram-se dentro dos parâmetros da normalidade durante o internamento hospitalar.

O padrão electroencefalográfico inicial não sofreu alterações significativas nos exames subsequentes.

A doente teve alta clinicamente melhorada, após 40 dias de internamento hospitalar.

## CASO CLÍNICO N.º 3

M.R.P.C., do sexo Q., de 31 anos de idade, com o diagnóstico de L.E.S. estabelecido durante o 1.º internamento hospitalar em Dezembro de 1977 (aos 23 anos de idade), com base na presença de um quadro clínico e laboratorial caracterizado por poliartrite, fotossensibilidade cutânea, pleuropericardite, anticorpos antinucleares positivos com padrão homogéneo e anticorpo anti-DNA positivo.

De 1978 a 1980 a doença manteve-se clinicamente controlada com doses de prednisona progressivamente mais baixas, pelo que foi possível reduzir a dose inicial de 40 mg/dia para 5 mg/dia.

A partir de meados de 1980, a doença entrou em fase de remissão clínica e laboratorial, com ocorrência esporádica de artralguas que cediam à administração de naproxeno na dose 1 g/dia.

De Fevereiro a Abril de 1983 registou-se uma exacerbação das queixas, com poliartrite e temperaturas subfebris, que coincidiram com o início de uma gravidez e ulterior aborto espontâneo de 3 meses, seguido de alívio completo da sintomatologia.

Em Março de 1985, a doente começou a referir dores, cianose e diminuição da temperatura dos 1.º e 2.º dedos do pé esquerdo, sendo medicada com Blufomedil (Loftyl®) na dose de 450 mg/dia. Coincidindo com um agravamento das queixas, e extensão das lesões ao 3.º dedo do pé esquerdo, iniciou terapêutica com prednisona na dose de 60 mg/dia, cerca de 7 dias antes do internamento hospitalar. Durante as 24 horas que precederam a hospitalização, instalou-se um quadro clínico de evolução rápida com hemiparésia direita, confusão mental e desorientação temporoespacial.

O exame neurológico efectuado no Serviço de Urgência revelou uma doente vigil, confusa e pouco colaborante no interrogatório. Apresentava uma hemiparésia direita de predomínio braquial, com reflexos osteotendinosos mais fracos à direita. Não foram detectados sinais meníngeos, e os reflexos plantares apresentaram-se em flexão.

No restante exame objectivo realçava-se a presença de cianose e diminuição da temperatura dos 1.º e 2.º dedos do pé esquerdo.

Na presença do quadro clínico descrito, a doente foi submetida, de imediato, a terapêutica que incluiu um pulso de metilprednisolona na dose de 1.000 mg e.v. associada a prednisona oral na dose de 75 mg/dia.

Vinte horas após o internamento hospitalar o exame neurológico efectuado revelou uma doente sonolenta, em mutismo, com hemiplégia direita, sem rigidez da nuca, nem alterações dos fundos oculares. As pupilas eram isocóricas e reactivas à luz, e os reflexos oculocefálicos estavam presentes.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Exames Laboratoriais

Hb 13 g/dl; G.V. 4.420.000/mm<sup>3</sup>; Leuc. 11.800 mm<sup>3</sup> (N 65%, E 0%, B 0%, L 30%, M 5%); Plaq. 230.000 mm<sup>3</sup>; V.S. 15 mm/1.<sup>a</sup> h; Glic. 86 mg/dl; Ur. 64 mg/dl; Creat. 0,7 mg/dl; P.T. 6,8 g/dl (alb. +  $\alpha_1$  = 60%,  $\alpha_2$  8,5%,  $\beta$  11,7%,  $\gamma$  19,7%); CPK 15 U/L;

Provas da Função Hepática – Normais; Ionograma – Normal;

Urina Tipo II – Ácida com densidade 1,010, sem elementos anormais; Sedimento com raras células epiteliais e com 2 leucócitos por campo.

P.C.R. – Negativa; CH<sub>50</sub> 220 U/ml; C<sub>3</sub> 100 mg/dl; C<sub>4</sub> 16 mg/dl;

Imunocomplexos Circulantes Positivos, IgG;

A.A.N.'s, Anti-DNA e Anti-SM – Negativos

Hemoculturas em thiol e triptose – Negativas; Urinoculturas – Neg.

Exame do Líquor: Límpido, incolor, asséptico,

Pandy – Neg, Prot. 19 mg/dl, Células O/mm<sup>3</sup>,

Glic. 63 mg/dl, Cloretos 125 mEq/l

CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> – Não detectados, I.C.C. – Negativos

A.A.N. – Positivos 1:100; Anti-DNA e Anti-SM – Negativos; } No Líquor

### Outros Exames Complementares de Diagnóstico

Rx do Tórax e E.C.G. – Sem alterações

A tomografia axial computadorizada do crânio (T.A.C.) realizada no dia do internamento revelou a existência de uma extensa área hipodensa, englobando o lobo temporal e porções adjacentes dos lobos frontal e parietal esquerdos, sem captação iodada após a injeção (Fig. 2).

Trinta e seis horas após o início do internamento hospitalar o quadro neurológico evoluiu para coma carus, com E.E.G. revelando linha isoelectrica.

A doente foi submetida a terapêutica com um pulso de ciclofosfamida, na dose de 250 mg e.v. mantendo a prednisona na dose de 75 mg/dia.



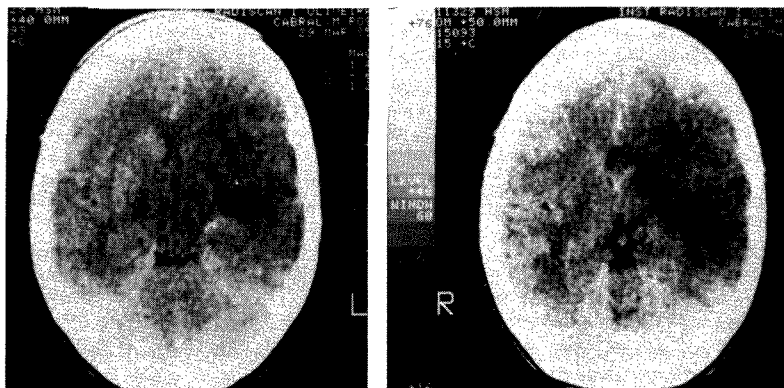


Fig. 2 – T.A.C. Cerebral (Caso Clínico N.º 3) – Enfarte Extenso dos lobos frontal, parietal e temporal esquerdos.

Setenta e duas horas após o início do internamento, a doente fez uma paragem cárdio-respiratória, permanecendo nos 6 dias que se seguiram com ventilação assistida, persistindo o padrão de linha isoelectrica nos electroencefalogramas (E.E.G.).

A autópsia efectuada revelou a presença de um trombo na carótida interna direita, e um amolecimento extenso dos hemisférios cerebrais e cerebello.

## DISCUSSÃO

Os autores descrevem três casos clínicos de L.E.S. que no decurso da sua doença, apresentaram quadros clínicos compatíveis com envolvimento lúpico do S.N.C..

Durante a evolução do L.E.S., o aparecimento de manifestações psiquiátricas, coloca com certa frequência problemas de diagnóstico diferencial de difícil resolução. No seu conjunto, as manifestações psiquiátricas funcionais e orgânicas podem manifestar-se em cerca de 60% dos casos, sendo as primeiras mais frequentes<sup>(7)</sup>. As manifestações psiquiátricas com carácter funcional englobam, sobretudo, a presença de estados de ansiedade ou de depressão reactiva, observando-se com menor frequência as depressões psicóticas e as reacções esquizofrénicas<sup>(8,9)</sup>. As manifestações psiquiátricas com fundo orgânico surgem geralmente durante um surto de actividade do L.E.S., associadas a outros sinais sistémicos ou neurológicos, sendo frequentemente atingidas as funções cognitivas<sup>(7)</sup>.

Apesar do polimorfismo destas manifestações, destacam-se três quadros clínicos habituais que incluem o síndrome confuso-demencial, também designado por síndrome orgânico cerebral (S.O.C.), um síndrome delirante do tipo paranóide, e um síndrome distímico onde predomina a vertente depressiva<sup>(10)</sup>.

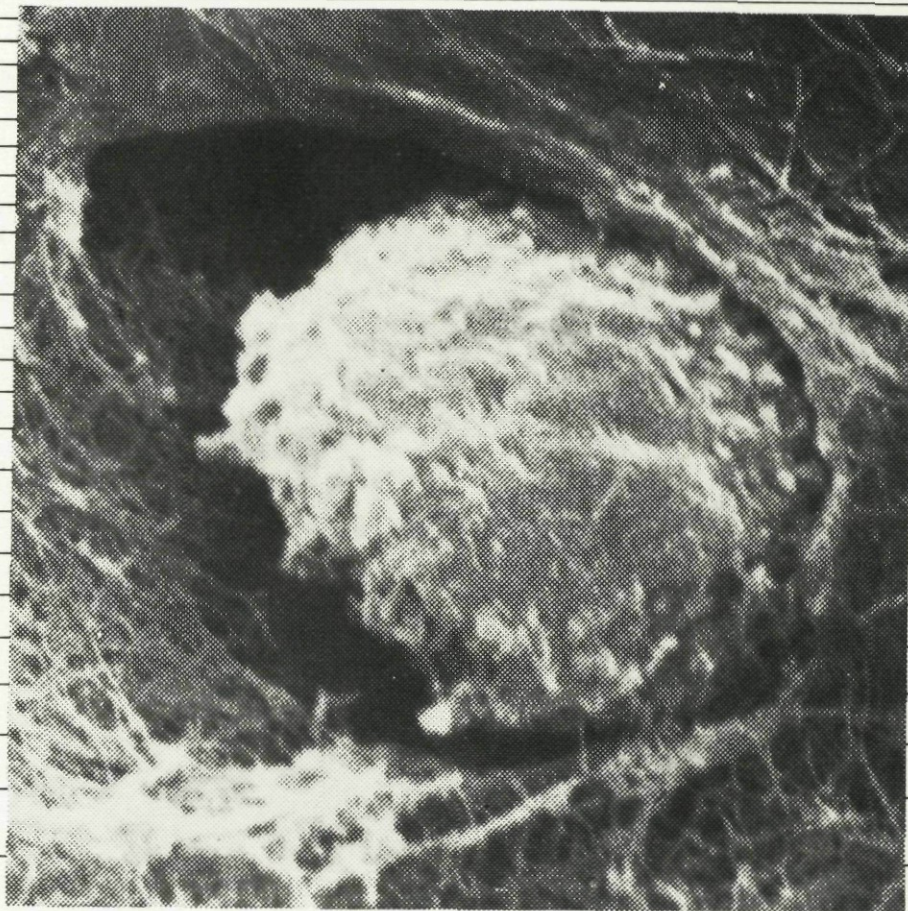
O S.O.C. pode instalar-se de modo agudo e geralmente reversível, ou de forma insidiosa e com curso ondulante, acompanhando-se habitualmente de alterações da orientação temporo-espacial, da percepção e da memória, sendo também atingidas em maior ou menor grau as funções cognitivas (Caso n.º 1)<sup>(5,11)</sup>.

O quadro de instalação insidiosa apresenta um prognóstico menos favorável, com eventual evolução para a demência, especialmente, e tal como aconteceu no 1.º Caso, se coexistirem alterações morfológicas reveladas pela T.A.C..

As convulsões presentes no Caso n.º 2, podem ser a manifestação inaugural do L.E.S. em cerca de 1% a 4% dos doentes, podendo surgir em qualquer altura da evolução da doença em cerca de 17% dos casos<sup>(7,12)</sup>. A expressão clínica habitual caracteriza-se pela ocorrência de episódios convulsivos do tipo grande mal epiléptico, não sendo raro o aparecimento do quadro convulsivo durante um surto de doença activa. No Caso Clínico n.º 2 foi possível atribuir com relativa



Quando começa a falhar aqui...



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

# ARTROSE

# RUMALON®

## Composição

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

## Indicações

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

## Apresentação

5 e 25 ampolas de 1 ml:  
P.V.P. 433\$00; 1.624\$00



## Posologia

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

ROBAPHARM

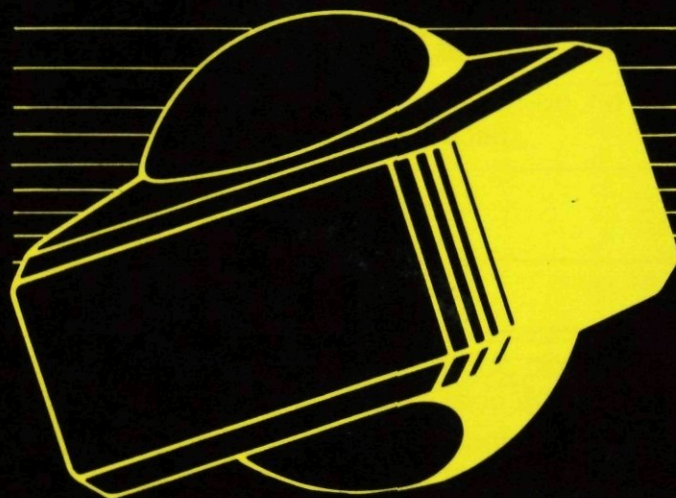
ROBAPHARM S.A.  
Basileia

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



# Ridaura<sup>®</sup>

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE



MELHORA OS PARÂMETROS

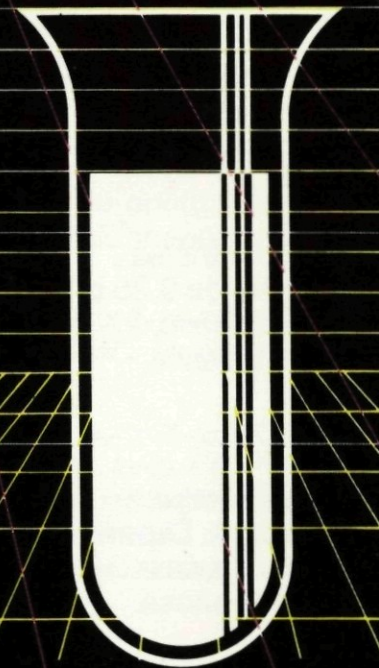
CLINICOS



RADIOLOGICOS



LABORATORIAIS



**SK&F**  
uma companhia SmithKline

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



segurança a ocorrência do quadro convulsivo ao envolvimento lúpico do S.N.C., com base na exclusão de uma intercorrência infecciosa, ausência de alterações metabólicas e electrolíticas, inexistência de outros sinais de encefalopatia hipertensiva e ainda pelo facto de terem sido detectadas alterações da electrogénese cerebral, características, embora inespecíficas, de cerebrite lúpica.

Os défices hemisféricos podem surgir no decurso do L.E.S. com uma frequência oscilando entre os 5% e os 13% dos casos. Hemiplegia ou parésias transitórias podem manifestar-se isoladamente, ou acompanhar um síndrome confusional (Caso n.º 1), ou outro síndrome deficitário, sendo o mais habitual a afasia<sup>(5,13)</sup>.

A instalação de um coma constitui uma das complicações de maior gravidade clínica, surgidas no decorrer do L.E.S., podendo relacionar-se com a existência de um estado de mal epiléptico, de uma meningoencefalite infecciosa, de uma encefalopatia metabólica ou hipertensiva e, ainda, de um enfarte cerebral<sup>(5,10,13)</sup>.

A doente referida no Caso Clínico n.º 3 apresentava um L.E.S. com evolução aparentemente benigna, interrompida pela instalação brusca de um coma, com enfarte cerebral extenso, por trombose de um grande vaso. Apesar da raridade desta situação, que apresenta um elevado índice de mortalidade, as manifestações tromboembólicas podem complicar o L.E.S. em cerca de 15% dos casos<sup>(14)</sup>, associando-se à presença no soro dos doentes de um auto anticorpo (anti-coagulante lúpico) reactivo com antígenos de natureza fosfolipídica presentes nas plaquetas e no complexo activador da protrombina e, ainda, com a presença de provas serológicas para a sífilis falsamente positivas<sup>(15,16,17,18)</sup>.

Durante os episódios de Lupus com envolvimento do S.N.C., o liquor dos doentes pode revelar alterações dos seus elementos constituintes em cerca de 32% dos casos, sendo as mais frequentes a hiperproteínorráquia e a pleocitose<sup>(5)</sup>.

A glicorráquia pode apresentar valores dentro da normalidade ou mais baixos<sup>(19)</sup>, e os níveis do factor C<sub>4</sub> do complemento encontrarem-se habitualmente deprimidos, normalizando com a melhoria clínica<sup>(20)</sup>. Outros elementos anormais detectados no liquor incluem a presença de anticorpos anti-DNA, de imunocomplexos circulantes, e com menor frequência de anticorpos antinucleares Caso n.º 3<sup>(21)</sup>.

Os meios auxiliares de diagnóstico actualmente disponíveis para a avaliação do Lupus Neuropsiquiátrico, apresentam limitações tanto na sua utilização de forma generalizada, como em relação aos dados que fornecem, geralmente característicos mas pouco específicos. O E.E.G. surge frequentemente alterado, quando efectuado no decorrer de crises convulsivas, na presença de sinais focais, ou durante episódios de S.O.C. e, com menor frequência, em doentes sem envolvimento clínico do S.N.C.<sup>(5,11,32)</sup>.

As alterações da electrogénese mais comuns, revelam a presença de ondas lentas difusas ou focalizadas, presentes no Caso Clínico n.º 2. Apresentando pouco interesse na localização das lesões, o E.E.G. revela-se de grande utilidade, na vigilância do doente, através da realização de exames seriados<sup>(13)</sup>.

Em relação aos exames radiológicos utilizados na avaliação do Lupus do S.N.C., a cintigrafia cerebral com utilização do oxigénio 15, parece ser o método que mais fielmente reproduz a existência de lesões orgânicas responsáveis pelas manifestações clínicas. Os resultados fornecidos traduzem a presença de alterações do débito e da distribuição do fluxo sanguíneo cerebral, sendo possível estabelecer uma correlação entre a localização das anomalias e o tipo de défice neuropsiquiátrico apresentado pelo doente<sup>(22)</sup>.

A utilização deste método de forma mais generalizada constitui o principal óbice, dada a necessidade de se utilizar um ciclotrão para produção do isótopo O<sub>15</sub>.

A tomografia axial computadorizada (T.A.C.) cerebral pode revelar a presença de alterações morfológicas em cerca de 75% dos doentes sintomáticos<sup>(23)</sup>. As lesões mais frequentes são os alargamentos dos sulcos, acompanhados ou não de dilatação ventricular (Caso n.º 1), que correspondem à tradução radiológica de atrofia cerebral geralmente estabelecida.

Outros achados de observação menos frequente mas bem evidenciadas na T.A.C. são as áreas de enfarte (Caso n.º 3) e de hemorragia cerebral<sup>(24,25,26)</sup>.

Durante a evolução do L.E.S. com envolvimento do S.N.C., o aparecimento de hematomas, de enfartes ou de hemorragias cerebrais e de mielopatia, constituem as complicações de maior gravidade clínica, apresentando um curso geralmente fatal<sup>(5)</sup>.



A presença de convulsões ou de alterações psiquiátricas ocorrendo de forma isolada, não implicam um prognóstico desfavorável<sup>(10)</sup>.

Numa série de 124 doentes com L.E.S. publicada por Godeau et all. em 1977, a sobrevida após a primeira manifestação neuropsiquiátrica foi de 84,5% aos 5 anos, e de 63% aos 10 anos<sup>(27)</sup>.

A terapêutica destas situações baseia-se essencialmente na administração de corticoesteróides em doses elevadas que podem ir até aos 3 mg/kg/dia de prednisona.

Nas situações de maior gravidade clínica, é lícito recorrer a outras armas terapêuticas que podem incluir a plasmafereze<sup>(28)</sup> e a administração de pulsos de metilprednisolona, como ocorreu no Caso n.º 3<sup>(10,29,30,31)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. WARREN, R.W.; KREDICH, D.W.: Transverse Myelitis and Acute Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr. and Rheumat.* 27, 9: 1058-60, 1984.
2. HUGHES, G.R.V.M.D.: Diagnóstico do Lupus Eritematoso Disseminado. Hexágono "Roche". 10(1): 10-17, 1983.
3. DENBURG, J.A.; TEMESVARI, P.: The Pathogenesis of Neuropsychiatric Lupus. *Can. Med. Assoc. J.* 128, Feb. 1. 257-60, 1983.
4. ZVAIFLER, N.J.; BLUESTEIN, H.G.: The Pathogenesis of Central Nervous System. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr. and Rheumat.* 25(7): 862-5, 1982.
5. ROTHFIELD, N.: Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In Kelley; Harris; Ruddy; Sledge. *Textbook of Rheumatology*. 2nd edit. Saunder Company. Chap. 69: 1070-97, 1985.
6. VERRET, J.M.: Manifestations Neuropsychiatriques du Lupus Erythémateux Disséminé. *Ann. Med. Intern.* 132(3): 205-14, 1981.
7. MENDOZA, A.C.Z.: et all: Lupus Eritematoso Sistémico. *Medicine (Tratado de Medicina Interna)*, 4.ª edit. 22: 928-41, 1984.
8. NOLLET, D. et all.: Les Troubles Psychiques au Cours de l'Évolution du Lupus Érythémateux Disséminé. *La Presse Médicale*. 14(7): 401-4, 1985.
9. O'CONNOR, J.F.; MUSHER, D.M.: Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Neurol.* 14, Feb: 157-64, 1966.
10. LOUARN, F.; DEGOS, J.D.: Atteinte du Système Nerveux Central au Cours du Lupus Érythémateux Disséminé. *Rev. Neurol. (Paris)*. 140(2): 110-6, 1984.
11. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: In *Primer on the Rheumatic Diseases* 8th Edit. Arthritis Foundation, Atlanta G.A. Chap. 13: 49-59, 1983.
12. ESTES, D., CHRISTIAN, C.L.: The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus by Prospective Analysis. *Medicine* 50: 85-95, 1971.
13. FEINGLASS, E.J.; et all.: Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis, Clinical Spectrum, and Relationship to other Features of the Disease. *Medicine* 55(4): 323-39, 1976.
14. BOEY, M.L.; et all.: Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: Striking Association with the Presence of Circulating Lupus Anticoagulant. *Brit. Med. J.* 287, Oct. 8: 1021-3, 1983.
15. DERUE, G., HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E.; HUGHES, G.R.V.: Lupus Érythémateux Disséminé, un nouveau regard. *Rev. du Rhumat.* 52(2): 69-71, 1985.
16. SCHATER, A.: Hipercoagulable States. *Ann. Int. Med.* 102(6): 817-8, 1985.
17. MUEH, J.R. et all.: Thrombosis in Patients with the Lupus Anticoagulant. *Ann. Int. Med.* 92(2): 156-9, 1980.
18. HARRIS, E.N. et all.: Anticardiolipin Antibodies: Detection by Radioimmunoassay and Association with Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*. Nov. 26: 1211-4, 1983.
19. ANDRIANAKOS, A. et all.: Transverse Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 83: 616-24, 1975.
20. PETZ, L.D. et all.: Serum and Cerebral Spinal Fluid Complement and Serum Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 50: 239-75, 1971.
21. SEIBOLD, J.R. et all.: Cerebrospinal Fluid Immune Complexes in Systemic Lupus Erythematosus Involving the Central Nervous System. *Semm. Arthr. Rheumat.* 12(1):68-76, 1982.
22. PINCHING, A.J.; TRAVERS, R.L.; HUGHES, G.R.V.: Oxygen-15 Brain Scanning for Detection of Cerebral Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*. Apr. 29, 1978.

23. KILLIAN, P.J. et al.: Computerized Alial Tomography of Central Nervous Systemic Lupus (Abst.). *Arthr. and Rheumat.* 22: 628-9, 1979.
24. GONZALEZ-SCARANO, F. et al.: Cranial Computed Tomography in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Neurol.* 5: 158-65, 1979.
25. LARISSA, T.B. et al.: Computed Tomography of Systemic Lupus Erythematosus, *Radiology* 124: 119-21, 1977.
26. CARETTE, S. et al.: Cranial Computerized Tomography in Sistemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 9: 855-9, 1982.
27. GODEAU, P. et al.: Evolution et Prognostic à Long Terme du Lupus Erythémateux. *Ann. Med. Interne* 55: 323-30, 1977.
28. JOHANNESSEN, A. et al.: Plasma Exchange in the Treatment of Severe, Childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. *Acta. Paediatr. Scand.* 71(2): 347-50, 1982.
29. MOSKOWITZ, K.W.M.D.: *Clinical Rheumatology – LCA & Febiger*, Philadelphia. 2nd Edit. Ch. 19: 342, 1982.
30. HART, F.D.: *Drug Treatment of the Rheumatic Diseases.* Adis Press 2nd Edit.: 160, 1982.
31. EYANSON, S. et al.: Methylprednisolone Pulse Therapy for Nonrenal Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 39: 377-80, 1980.
32. CANAS DA SILVA, J.A.; PAIVA, T.; BRANCO C.J.; VIANA QUEIROZ: O Valor do E.E.G. no Lupus do S.N.C. – Análise de 26 Casos. *Act. Reumat. Port.* in Press, 1986.



FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA  
HOSPITAL DE SANTA MARIA  
LISBOA – PORTUGAL

## UM CASO DE ESPONDILODISCITE BRUCÉLICA COMPLICADA DE ABCESSOS PARAVERTEBRAIS

J. TEIXEIRA DA COSTA\*, OLAVO LOBO\*\*, A. ALVES DE MATOS\* e  
M. VIANA QUEIROZ\*\*\*

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

\*Internos do Internato Complementar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria

\*\*Especialista de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria

\*\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, Responsável pelo Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria. Professor Auxiliar convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

**RESUMO – Os Autores descrevem um caso clínico de espondilodiscite brucélica complicada de abcessos paravertebrais. Estes são considerados frequentes nas espondilodiscites tuberculosas e raros nas de causa melitocócica.**

**São discutidos os aspectos diagnósticos e terapêuticos.**

**Este caso clínico é bem demonstrativo da necessidade de incluir a brucelose no diagnóstico diferencial duma espondilodiscite acompanhada ou não de abcessos paravertebrais.**

### INTRODUÇÃO

Como doença sistémica que é, a brucelose não poupa nenhum órgão ou sistema do organismo, podendo, no seu decurso, surgirem as mais diversas focalizações embora variáveis na sua frequência. Estas podem surgir na fase aguda da doença, o que facilita o diagnóstico. No entanto, dado o carácter frequentemente insidioso da brucelose e a sua grande tendência para a cronicidade, não é raro que essas focalizações possam surgir tardiamente, fora do contexto clínico da fase aguda, por vezes anos mais tarde, como manifestações isoladas de um órgão ou sistema.

As focalizações osteoarticulares são as mais frequentes no decurso de uma brucelose<sup>(1)</sup>, sendo a coluna vertebral a mais atingida<sup>(1,2)</sup> numa percentagem de 45 a 55% de casos<sup>(1,3)</sup> particularmente ao nível do segmento lombar (cerca de 70%)<sup>(1)</sup>. A localização ao nível dos restantes segmentos da coluna, é mais rara, 20% no raquis dorsal e 10% no cervical<sup>(1)</sup>.

A espondilite é a lesão mais precoce atingindo particularmente as vértebras L<sub>3</sub> e L<sub>4</sub> podendo mais tarde conduzir à destruição do disco com a consequente espondilodiscite.

A epifisite do ângulo antero-superior da vértebra, mais conhecida como o sinal de Pedro-Pons, nem sempre está presente. Na prática clínica não é raro depararmos, unicamente, com lesões erosivas e destrutivas das superfícies vertebrais limitantes de um ou mais discos, com destruição parcial ou total destes. Tais achados levantam problemas de diagnóstico diferencial, constatando-se que muitas lesões vertebrais de etiologia brucélica são diagnosticadas e tratadas erradamente como tuberculosas. O problema agudiza-se aquando da presença de abcessos paravertebrais situação que embora mais frequente na tuberculose<sup>(2,4,7)</sup>, pode igualmente verificar-se na brucelose<sup>(2,5)</sup>.

Este caso clínico é um exemplo bem demonstrativo do que atrás foi referido e da necessidade de incluirmos a brucelose no diagnóstico diferencial duma espondilodiscite acompanhada ou não de abcessos paravertebrais.

## CASO CLÍNICO

L. S. E. N., doente do sexo feminino de 27 anos de idade, doméstica e residente em Sacavém, que cerca de 1 ano antes do internamento refere dores e rigidez da coluna lombar, mais intensas durante a noite, perturbando o sono e irradiando para ambas as regiões glúteas. Negava nessa altura febre quantificada.

Estas queixas levaram-na a consultar um médico e a efectuar uma radiografia da coluna lombar que não revelou quaisquer alterações. Passados nove meses, notou o aparecimento de febre vespertina à volta dos 37,5-38° C acompanhada de astenia e anorexia e agravamento progressivo das queixas dolorosas atrás descritas.

Desde o início da doença refere um emagrecimento de cerca de 11 kg.

Dos antecedentes pessoais nada a referir excepto a frequente ingestão de queijo fresco. Este quadro clínico levou ao seu internamento no Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina 4, do Hospital de Santa Maria.

## OBSERVAÇÃO

Tratava-se de uma doente emagrecida, orientada no espaço e no tempo. A temperatura axilar era de 37,7° C; não se palpavam gânglios aumentados de volume. A tensão arterial era de 110/70 mm Hg e o pulso regular e rítmico (84 ppm). A observação cardiopulmonar foi normal. O abdómen mole e depressível, revelava a presença de uma hepatomegalia de cerca de 2 a 3 cm e de um baço duro, 2 cm abaixo do rebordo costal. Ao nível da fossa ilíaca esquerda palpava-se uma massa dolorosa, de limites mal definidos e de consistência elástica. Na observação reumatológica notava-se rigidez segmentar da coluna lombar e dor à pressão ao nível das apófises espinhosas de L<sub>2</sub> e L<sub>3</sub>. O exame ginecológico foi normal, bem como o exame neurológico sumário.

## Exames complementares à data do internamento:

Eritrocitos: 4.200.000/mm<sup>3</sup>; Hb: 11,4 g/100 ml; leucocitos: 7.100/mm<sup>3</sup> (N - 66%, E - 0%; B - 0%; L - 29%, M - 5%); plaquetas: 280.000/mm<sup>3</sup>. A velocidade de sedimentação era de 61 mm na 1.ª hora; electroforese das proteínas: proteínas totais: 6,6 g/100 ml, albumina - 45,6%, globulina α 1 - 3,9%, α 2 - 13,5%, β - 13,9%, γ - 23,1%. Os restantes exames laboratoriais ditos de "rotina" eram normais, incluindo as provas de função hepática. Hemo e mieloculturas negativas. Reacção de Huddleson positiva a 1/320 mantendo-se o título após tratamento com o 2-mercaptoetanol; reacção de Wright positiva a 1/40, reacção de Rosa de Bengala positiva (teste qualitativo); reacção de imunofluorescência para a Brucella positiva a 1/80; reacção de fixação do complemento para a Brucella positiva a 1/16. A reacção intradérmica à tuberculina foi negativa.



RX do tórax – sem alterações; o RX da coluna lombar (Fig. 1) apresentava: lesões osteolíticas do corpo vertebral e planalto superior de L<sub>3</sub> com osteofitose reaccional ao nível do ângulo antero-superior; diminuição do espaço intervertebral L<sub>2</sub> – L<sub>3</sub>; apagamento da sombra do psoas à esquerda. A tomografia axial computadorizada (T.A.C.) abdominal permitiu revelar, para além das lesões já observadas no RX da coluna lombar, a presença de dois abscessos paravertebrais situados um à esquerda e outro à direita da coluna vertebral (Figs. 2 e 3). O primeiro muito volumoso, estendia-se desde L<sub>2</sub> até à arcada crural esquerda, com cerca de 70 mm de largura máxima.



Fig. 1 – Radiografia da coluna lombar mostrando lesões osteolíticas do corpo vertebral e planalto superior de L<sub>3</sub> com osteofitose reaccional ao nível do ângulo antero-superior e diminuição do espaço intervertebral L<sub>2</sub> – L<sub>3</sub>.

Face ao resultado da T.A.C., foi feita uma punção ao nível da fossa ilíaca esquerda, tendo-se drenado grande quantidade de pús (cerca de 100 cm<sup>3</sup>) de cor amarelada e sem cheiro. Procedeu-se em seguida à injeção de contraste radiopaco, que revelou uma grande loca que se estendia até aos corpos vertebrais de L<sub>2</sub> e L<sub>3</sub> (Fig. 4).

O exame bacteriológico do pús foi negativo, nomeadamente para a *Brucella* e o *Bacilo de Koch*.

Perante o resultado dos exames laboratoriais, radiológicos e da T.A.C., foi posto o diagnóstico de espondilodiscite brucélica com abscessos paravertebrais e instituiu-se terapêutica com Rifampicina 900 mg e Doxiciclina 200 mg diários, além do repouso em leito duro e repetidas punções evacuadoras do abscesso esquerdo.

Assistiu-se a uma melhoria lenta e progressiva do quadro clínico com desaparecimento da febre, regressão das queixas dolorosas e da hepatoesplenomegália. Do ponto de vista laboratorial, houve uma evolução favorável com normalização da velocidade de sedimentação e electroforese das proteínas, bem como das provas serológicas que ao fim de um ano apresentavam: reacções de *Wright* e *Huddleson* negativas; *Rosa de Bengala* positiva; reacção de imunofluorescência para a *Brucella* positiva a 1/20; reacção de fixação do complemento para a *Brucella* negativa. Radiologicamente verificou-se uma remineralização das lesões ósseas com desaparecimento dos abscessos (Figs. 5 e 6).

contra inflamação

# IDR 200

**NOVA**  
**dosagem**

*inflamação*

dor + rubor + calor + tumor

**DAGRA**

DAGRA PORTUGUESA, LDA.

Largo João Vaz, 11 - 1700 LISBOA

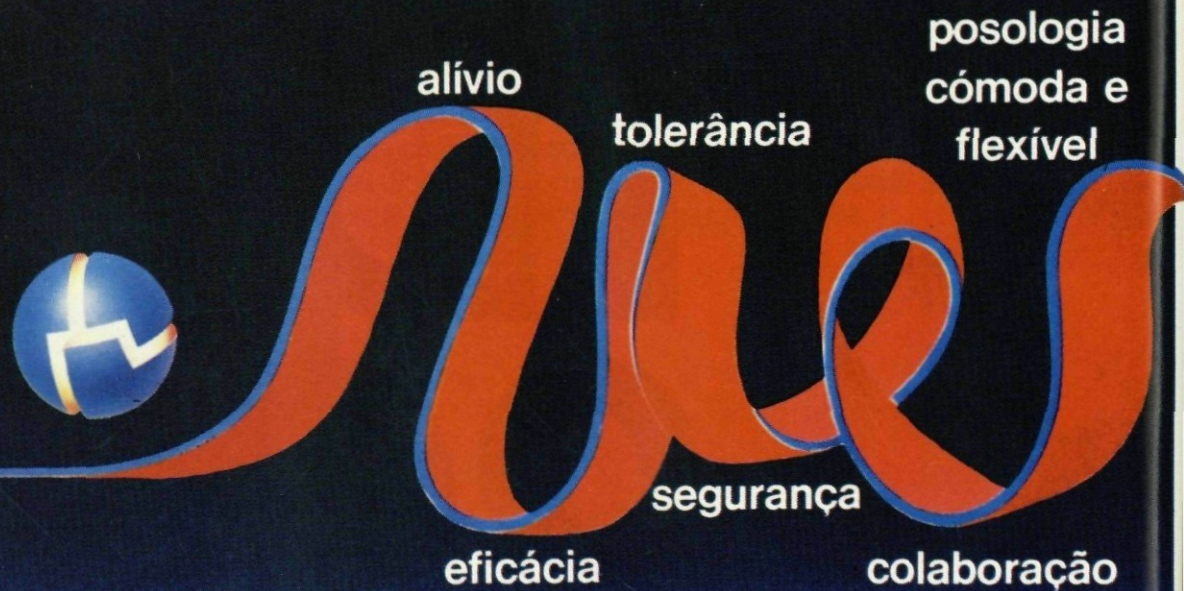
Caixas com 60 drageias

PVP 1058\$00

Comparticipado a 50%



# na terapêutica anti-reumática



posologia  
cômoda e  
flexível

*persistente eficácia*

*persistente segurança*

*persistente colaboração*

# Duraprox<sup>®</sup>

(oxaprozin, Wyeth)

**muitos doentes não vão precisar de outro**

emb. 60 comprimidos 600 mg (30 dias de tratamento) PVP 3071\$00 (SMS 614\$00)

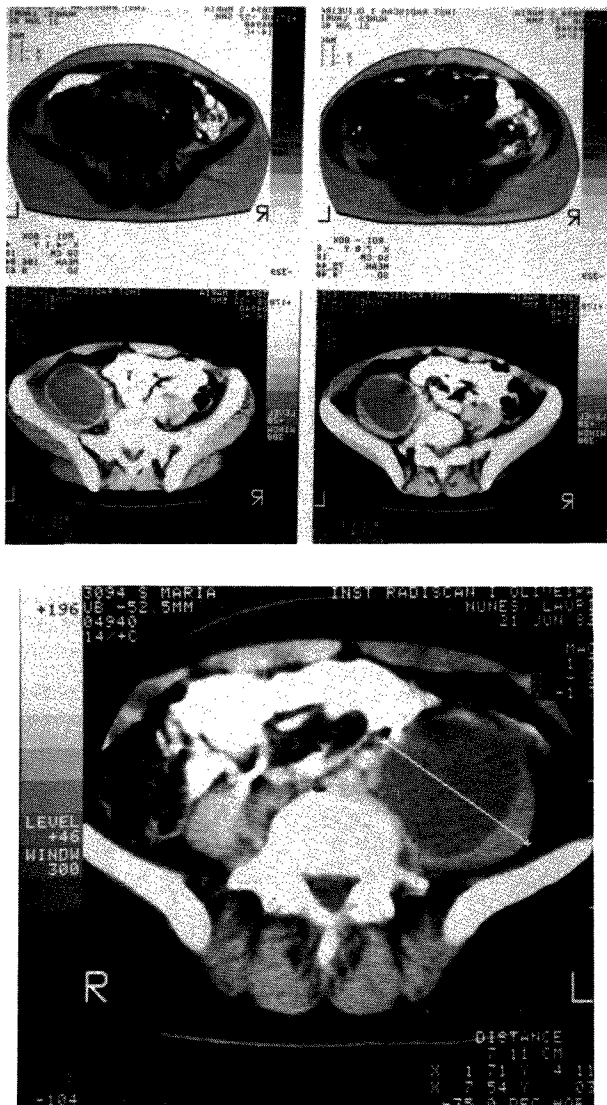


Informação detalhada será fornecida à classe médica a pedido  
INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA  
Av. Marechal Gomes da Costa, lote 9 - 1899 Lisboa Codex



A terapêutica inicial, com a Rifampicina e a Doxiciclina, foi mantida durante um ano. Seguidamente suspendeu-se a Doxiciclina mantendo, no entanto, a Rifampicina na dose de 600 mg/dia durante mais 5 meses.

A doente tem sido seguida em regime ambulatório, encontrando-se sem queixas e a fazer uma vida normal.



Figs. 2 e 3 - Tomografia axial computadorizada abdominal mostrando dois abscessos paravertebrais situados um à esquerda e outro à direita da coluna vertebral sendo o primeiro muito mais volumoso, atingindo cerca de 7 cm de largura.



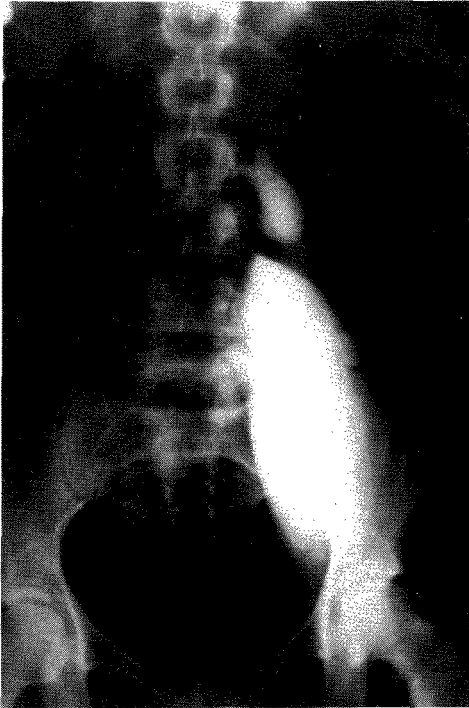


Fig. 4 - Injeção de contraste ao nível da fossa ilíaca esquerda, após punção evacuadora do abscesso, mostrando uma grande loja que se estendia até aos corpos vertebrais de L2 e L3.

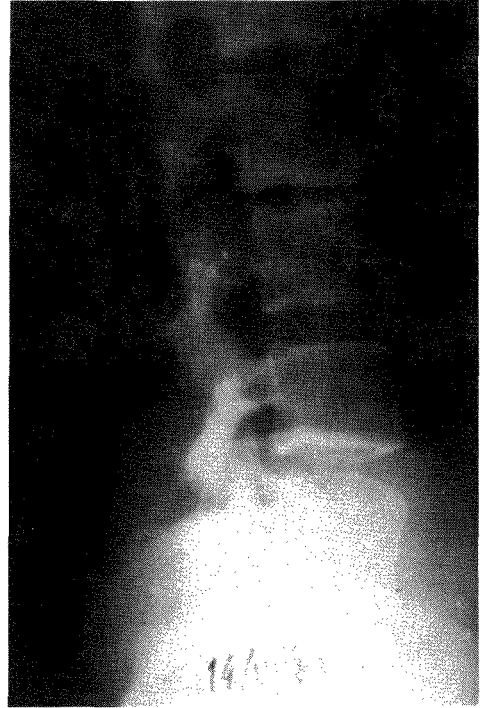


Fig. 5 - Radiografia da coluna lombar mostrando uma remineralização das lesões ósseas ao nível do corpo vertebral de L3.

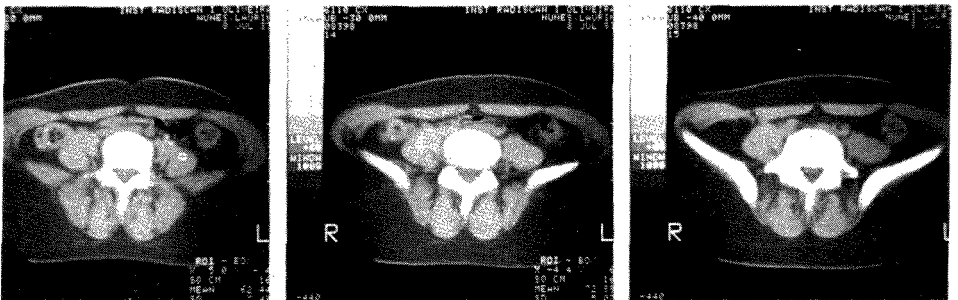


Fig. 6 - Tomografia axial computadorizada mostrando desaparecimento dos abscessos paravertebrais.

## DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de Brucelose de difícil diagnóstico, dado o carácter insidioso de que se revestiu. Não foi possível, nos antecedentes, colher-se uma história da fase aguda da doença, que passou totalmente despercebida. Tal facto não é raro, como temos tido ocasião de observar e tem sido igualmente referido por diversos autores<sup>(1,3)</sup>.

A focalização osteo-articular apresentando-se como uma lesão aparentemente primitiva, aliada à presença de abcessos ossifluentes paravertebrais, sugeria a hipótese diagnóstica de possível lesão de natureza tuberculosa. No entanto, a negatividade da reacção à tuberculina, a história epidemiológica carregada (frequente ingestão de queijo fresco), o prévio conhecimento da existência de abcessos paravertebrais (embora raros) na brucelose e a positividade das reacções serológicas, levou-nos a encarar o diagnóstico de Brucelose, confirmada posteriormente pela brilhante resposta à terapêutica instituída.

Apesar dos esforços efectuados, não foi possível isolar-se a *Brucella* quer no sangue, quer na medula ou pús do abcesso. Tal facto não é excepcional, se tivermos em conta que estamos perante um caso que podemos situar dentro das formas crónicas. Nessas últimas, as hemo e mieloculturas não nos fornecem uma grande ajuda (ao contrário das formas agudas) dada a sua habitual negatividade<sup>(1,3)</sup>.

Na maioria dos casos de artrites brucélicas não tem sido possível isolar-se o agente etiológico do pús ou do líquido dos derrames sinoviais<sup>(3,4)</sup>. Em contrapartida, as probabilidades do isolamento da bactéria a partir da biópsia óssea são maiores. No caso presente não foi possível efectuar a biópsia do foco vertebral, por dificuldades de ordem técnica. As reacções de Wright e Huddleson na brucelose crónica podem igualmente apresentar títulos baixos ou até ser negativas<sup>(1,2)</sup>, ao contrário da doença aguda, em que na maioria dos casos são positivas a títulos elevados. Este facto obriga-nos a recorrer a provas serológicas menos correntes, como sejam as reacções de imunofluorescência, da fixação do complemento, do Coombs antibrucella e outras. No caso descrito a reacção de Wright positiva a 1/40 e a reacção de Huddleson positiva a 1/320, constituíram uma preciosa ajuda no diagnóstico. A manutenção do título da reacção de Huddleson após tratamento com o 2-mercaptoetanol, ao demonstrar a ausência das imunoglobulinas IgM e a persistência das IgG, permitiu-nos situar a doença na fase crónica<sup>(2)</sup>. As restantes reacções serológicas além de confirmarem o diagnóstico forneceram uma importante contribuição no controlo da evolução da doença.

A terapêutica instituída à base da Rifampicina e da Doxiciclina tem sido utilizada por nós e por vários autores, no tratamento das formas crónicas da brucelose. A Rifampicina tendo uma boa penetração intracelular é o medicamento de escolha nestas situações; não deve, no entanto, ser utilizada isoladamente, visto induzir o aparecimento precoce de mutantes resistentes. Para obviar esse inconveniente torna-se necessária a associação de um outro antibiótico ou quimioterápico. A Doxiciclina embora tenha menor penetração intracelular tem a vantagem de impedir a formação de mutantes resistentes à Rifampicina e a de actuar em sinergismo com esta última. A duração do tratamento varia consoante a gravidade, a evolução clínica e serológica, não devendo nunca ser inferior a seis meses.

**ABSTRACT** – The Authors report one case of brucellar spondylodiscitis with paravertebral abscesses. These ones are considered a frequent finding in tuberculous spondylitis but are uncommon in brucellosis.

The diagnostic and therapeutic aspects are discussed.

This case demonstrates that brucellosis must be included in the differential diagnosis of a spondylodiscitis with or without paravertebral abscesses.



## BIBLIOGRAFIA

1. Serre, H.; Kalfa, G.; Brousson, A.; Sany, J.; Bertrand, A. e Simon, L.: Manifestations osteo-articulaires de la Brucellose. *Rev. Rhumat.*, 48 (2): 143-148, 1981.
2. Roux, H; Peloux, Y.; Gaborit, P.; Bonnefoy-Cudraz, M. e Dupour, M: Les manifestations osteo-articulaires de la Brucellose. *Arq. Reumat.*, vol. VI, tomo 4, n.º 41, pág. 141-156, 1984.
3. Kelly, P. J.; Martin, W. J.; Schirger, A. e Weed, L. A.: Brucellosis of the bones and joints – experience with thirty-six patients. *J.A.M.A.*, vol. 174(4): 347-353, 1960.
4. Gotuzzo, E.; Alarcon, G. S.; Bocanegra, T.S.; Carrillo, C.; Guerra, J. C.; Rolando, I., e Espinoza, L. R.: Articular involvement in Human Brucellosis: a retrospective analysis of 304 cases. *Seminars Arthr. Rheumat.* 12(2): 245-255, 1982.
5. Castelanotti del Prado, M.: Espondilitis Brucelar y de otra etiologia infecciosa. *Traum. Cir. y Rehab.* 12(3): 182-200, 1982.
6. Caroit, M.; Perignon, M. e Séze, S.: Contribution au diagnostic etiologique des spondylodiscites. *Rev. Rhumat.*, 42(3): 145-151, 1975.
7. Serre, H.; Blotman, F.; Sany, J. e Simon. L.: Spondylodiscites infectieuses. Aspects symptomatiques et évolutifs. *Rev. Rhumat.* 40(4): 243-253, 1973.

TEMAS DO INTERNATO

HOSPITAL DE SANTA MARIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
LISBOA

## ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES E POLIMIALGIA REUMÁTICA

J. A. CANAS DA SILVA\*, JAIME C. BRANCO\* e M. VIANA QUEIRÓS\*\*

\*Interno da Especialidade de Reumatologia, Núcleo de Reumatologia (Resp.: Prof. Dr. M. Viana Queirós) do Serviço de Medicina IV (Dir.: Prof. Dr. Fernando de Pádua), do Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

**RESUMO** – A polimialgia reumática (P.M.R.) ou pseudopoliartrite rizomélica (dos Autores de língua francesa) e a arterite de células gigantes (A.C.G.) constituem, muito provavelmente, uma expressão sintomática diferente de um mesmo síndrome. Apesar destas entidades clínicas se terem tornado relativamente bem conhecidas no decurso dos últimos anos, o seu diagnóstico mantém-se essencialmente clínico e, apesar do que actualmente conhecemos acerca da sua evolução e "tratamento", a compreensão das bases etiológicas e da fisiopatologia mantém-se no domínio da ignorância relativa.

Embora os corticosteróides diminuam, provavelmente, a gravidade e a incidência das complicações oculares da doença, o seu uso prolongado em grupos etários avançados levanta questões sérias, não devendo a P.M.R. e a A.C.G. serem consideradas como entidades clínicas benignas.

Dada a relativa frequência destas afecções na população geriátrica e o envelhecimento constante da população, torna-se necessário um melhor conhecimento destas entidades clínicas e das atitudes terapêuticas apropriadas.



**RÉSUMÉ** – La pseudopolyarthrite rhizomélique (P.P.R.) et l'arthritis giganto-cellulaire (A.G.C.) sont très probablement une expression symptomatique différente du même syndrome.

Malgré les bonnes connaissances qui nous ont été apportées pendant ces dernières années en ce qui concerne l'évolution et le "traitement" de ces entités cliniques, leur diagnostic se maintient, dans l'essentiel, purement clinique et la compréhension de leur étiologie et physiopathologie demeure inconnue.

La corticothérapie diminue probablement l'incidence et la gravité des complications oculaires de la maladie, mais son utilisation à long terme dans ce groupe de malades âgés risque un nombre élevé de complications, souvent graves.

Etant donné la fréquence relativement élevée de ces affections dans la population gériatrique et le nombre croissant de cette population, il s'avère nécessaire une meilleure connaissance de ces maladies et de leur traitement.

**SUMMARY** – Polymyalgia rheumatica (P.M.R.) and giant cell arteritis (G.C.A.) are probably a different symptomatic expression of the same syndrome.

Although these clinic entities have been very well known in the last years, their diagnostic remain essentially clinic, and although what we actually know about their evolution and "treatment", the comprehension of their ethiologic basis and physiopathology remains unknown.

Though the corticosteroids probably decrease the incidence and the gravity of the ocular complications of the entity, its delayed employment in old aged people raises serious problems; so, either P.M.R. either G.C.A. should not be considered as a benign clinic entity.

Considering the relative frequency of these affections on old aged people and the constant oldness of the population, it is necessary to bring a better understanding of these clinic entities and of the appropriate therapeutical attitudes.



# Calcitonina-Sandoz®

(calcitonina sintética de salmão)

100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



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



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



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



# viartril-S<sup>®</sup>

SULFATO DE GLUCOSAMINA

**ANTIARTRÓSICO**

**CORTA O CÍRCULO  
vicioso das  
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA  
DA CARTILAGEM**

VIARTRIL - S Capsulas — P.V.P. 1 373S00 (P.S.N.S. 687S00)  
VIARTRIL - S Injectavel — P.V.P. 661S50 (P.S.N.S. 331S00)  
VIARTRIL - S Duo — P.V.P. 2 495S00 (P.S.N.S. 1 248S00)

 **DELTA**  
LABORATÓRIOS MASSAMÁ - QUELUZ

Grupo **ROTTA RESEARCH**



“Toda a história da arterite temporal, tal como a de Édipo, é dominada pela cegueira”.

F. SIGUIER, 1957

### 1. HISTÓRIA. Relação entre a Arterite de Células Gigantes e a Polimialgia Reumática

A Arterite de Células Gigantes (A.C.G.) ou Doença de Horton é uma arterite granulomatosa das artérias de grande e médio calibre que ocorre, preferencialmente, nos indivíduos com mais de 55 anos de idade<sup>(1)</sup>. A A.C.G. foi descrita pela primeira vez, ainda que de forma breve, em Londres, em 1890 por J. HUTCHINSON<sup>(2)</sup>.

Seria necessário esperar pelo ano de 1932 para que B. HORTON, em Rochester (EUA), fizesse uma descrição clínica circunstanciada da doença que, por tal motivo, é também conhecida pelo seu nome. Cinco anos mais tarde, é ainda HORTON quem conjuntamente com MAGATH descreve, baseado em 5 exames histológicos de biópsias da artéria temporal, as células gigantes nas paredes dos vasos afectados, atribuindo-lhes desde logo um significado diagnóstico importante<sup>(2)</sup>.

Em 1941, um anátomo-patologista britânico, J. GILMOUR, introduz o nome de Arterite de Células Gigantes e destaca o facto da doença poder não se limitar à artéria temporal<sup>(2)</sup>.

A A.C.G. conhece ainda outras denominações, como por exemplo, as de Arterite Granulomatosa, Arterite Craneana, etc...<sup>(3)</sup>.

No que diz respeito à Polimialgia Reumática, lembra-se que o seu nome se deve a BARBER<sup>(2,4,5)</sup> mas que as primeiras séries clínicas deste síndrome foram reportadas em 1953 por FORRESTIER<sup>(2,6)</sup>, em França, e por KERSLEY<sup>(2,7)</sup> sob os nomes, respectivamente, de Pseudopoliartrite Rizomélica e de Anarthritic Rheumatoid Disease (vd. Quadro 1).

QUADRO I

DATA	AUTOR	DENOMINAÇÃO
1953	FORRESTIER	Pseudopoliartrite rizomélica
1953	BAGRATUNI	“Anarthritic Rheumatoid Disease”
1957	BARBER	Polimialgia Reumática
1961	SERRE	Reumatismo Periarticular do idoso
1963	HAMRIN	Polimialgia Arterítica



A denominação de FORRESTIER é, aliás, a que se mantém na nomenclatura dos Autores de língua francesa.

No entanto, já muitos anos antes havia na literatura médica alguns exemplos de casos clínicos que poderiam ser perfeitamente enquadráveis no quadro de uma P.M.R. ou de uma A.C.G. Assim, no século X, ALI IBN ISA<sup>(8,9)</sup> parece ter reconhecido a doença, falando de "uma afecção caracterizada por inflamação e calor nos músculos temporais podendo levar à cegueira".

A partir destas descrições, que comportam aliás, de uma forma impressionante, o essencial sobre a clínica da P.M.R.<sup>(10,11)</sup> (início sub-agudo de dores na cintura escapular e pélvica e na coluna cervical, uma rigidez matinal e ritmo inflamatório, ocorrendo no indivíduo idoso, com importante participação sistémica e determinando certo grau de invalidez, acompanhando-se de uma aceleração da velocidade de sedimentação, realizando o quadro clínico de "síndrome malignóide" ou de "cancro sem cancro"), surgem na literatura médica um importante conjunto de trabalhos de que se devem destacar os de PAULLEY e HUGHES<sup>(2)</sup>, permitindo estabelecer um elo entre a A.C.G. e a P.M.R.

A tese unicista, hoje larga mas não universalmente aceite, e que também defendemos é a de que a P.M.R. e a A.C.G. são a expressão sintomática de uma mesma situação clínica cuja etiologia e patogenia nos é ainda desconhecida.

Na realidade, várias são as semelhanças entre as duas entidades. Desde a idade e do sexo dos doentes atingidos, passando pelo componente miálgico e as alterações laboratoriais, até à boa resposta terapêutica com os corticóides<sup>(12)</sup>. A diferença mais assinalável entre as duas doenças são as queixas clínicas secundárias aos fenómenos de arterite inexistentes na P.M.R.<sup>(12)</sup>.

Argumentos de peso suportam esta tese. Em 1963, ALESTIG e BARR<sup>(10,13)</sup> identificam sinais de arterite de células gigantes nas biópsias de artérias temporais de doentes com P.M.R. e sem sinais clínicos evocadores de uma Doença de Horton.

OSTBERG<sup>(5)</sup> e HAMRIN<sup>(14)</sup> estabelecem, a nosso ver, de forma definitiva a estreita inter-relação entre a P.M.R. e a A.C.G.

O estudo de OSTBERG, baseado em material colhido em 15 necrópsias de portadores de P.M.R., permitiu a demonstração de lesões de arterite de células gigantes na aorta e nos seus ramos principais. Numa revisão mais alargada, em autópsias seriadas, o mesmo Autor encontrou sinais de arterite gigante-celular em 1,6% de 889 autópsias, concluindo não só da elevada frequência da doença como igualmente do grande número de casos não diagnosticados em vida<sup>(5)</sup>. E, na verdade, se a incidência exacta desta entidade clínica não é bem conhecida, HEALEY<sup>(15)</sup> sugere que seja idêntica à do Lupus Eritematoso Sistémico.

HAMRIN, utilizando a palpação, a auscultação, a arteriografia e a biópsia da artéria temporal superficial, evidencia a importante participação arterial na P.M.R. e propõe mesmo uma nova denominação para o conjunto da afecção: POLIMIALGIA ARTERÍTICA<sup>(14)</sup>.

Para além destes dados, deve destacar-se que o terreno em que surgem, quer a A.C.G. quer a P.M.R. é basicamente o mesmo: indivíduos idosos, de raça branca e, preferencialmente, do sexo feminino. Existe igualmente, do ponto de vista clínico, uma evolução paralela entre as dores rizomélicas e as cefaleias cuja topografia poderia corresponder ao território de irrigação dos vasos comprometidos<sup>(12,16)</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

Quer a A.C.G. quer a P.M.R. são doenças mais frequentes na mulher (2 mulheres para 1 homem), sendo ambas raras nos negros<sup>(11,12,16,17)</sup>.

A A.C.G. é uma doença relativamente frequente na Europa e nos EUA. Neste último País, a incidência anual é calculada em 11,7/100.000 habitantes com idade superior aos 50 anos, sendo a sua prevalência de 133/100.000 habitantes. De um conjunto de estudos<sup>(18,19,20,21)</sup> pode estimar-se a prevalência da A.C.G. em 24 casos/100.000 habitantes. Em Malmö (Suécia), OSTBERG<sup>(5)</sup>, executando autópsias de rotina em adultos (889 casos), encontrou sinais histológicos de A.C.G. em 1,6% dos casos. Destes, apenas 1% tinham história prévia da doença<sup>(10,12,22)</sup>.

A incidência e a prevalência da P.M.R. são ainda pior conhecidas. Em Rochester (EUA), na Mayo Clinic, o diagnóstico de P.M.R. é 3 vezes mais frequente do que o de A.C.G.<sup>(10,23)</sup>, podendo estimar-se a partir destes dados uma prevalência entre 1 a 3 casos/1.000 habitantes.

Acima dos 70 anos de idade, a prevalência de P.M.R. é dupla da estimada para a Artrite Reumatóide<sup>(1)</sup>, sendo nesse grupo etário uma entidade clínica a ter em consideração perante os quadros clínicos "complexos".

Numa Consulta de Reumatologia<sup>(1)</sup>, o diagnóstico de P.M.R. e/ou de A.C.G. foi feito em 4,5% dos casos. Entre nós, desconhecemos dados referentes a grandes séries.

### 3. ANATOMIA PATOLÓGICA

Se, quer as lesões musculares quer as articulares, são do ponto de vista anátomo-patológico desprovidas de significado, as lesões arteriais têm uma enorme importância. A **biópsia sinovial** em doentes com P.M.R. e/ou A.C.G. não ofereceu, até ao momento, qualquer dado significativo, quer para o diagnóstico quer para a compreensão deste quadro clínico, ainda que sinais de sinovite activa estejam bem documentados<sup>(1,4)</sup>.

A histologia muscular, e apesar do nome consagrado pelos anglo-saxónicos de "Polimialgia Reumática", é normal ou não denotando alterações mais importantes do que as encontradas em grupos controlo da mesma idade<sup>(10,25,26)</sup>.

Nos casos em que uma biópsia hepática foi executada, os achados são no geral pouco importantes, embora a presença de granulomas hepáticos ou de lesões idênticas às da A.C.G. tenham sido descritos nos vasos hepáticos. A presença de colestase intra-hepática foi, igualmente, bem documentada em vários casos<sup>(27,28,29)</sup>. Pelo contrário, as lesões a nível arterial são extremamente importantes, atingindo as três túnicas arteriais (Panarterite), embora com uma maior incidência ao nível da média e da limitante elástica interna (Fig. 1).

Assim, ao nível da íntima, observa-se geralmente um espessamento, consequência de uma proliferação celular; ao nível da limitante elástica interna, observam-se fragmentações, focos de necrose celular com invasão por linfócitos e plasmócitos, algumas vezes fagocitados por células gigantes (Fig. 2). A média apresenta sinais de reacção do tipo granulomatoso com infiltrados his-

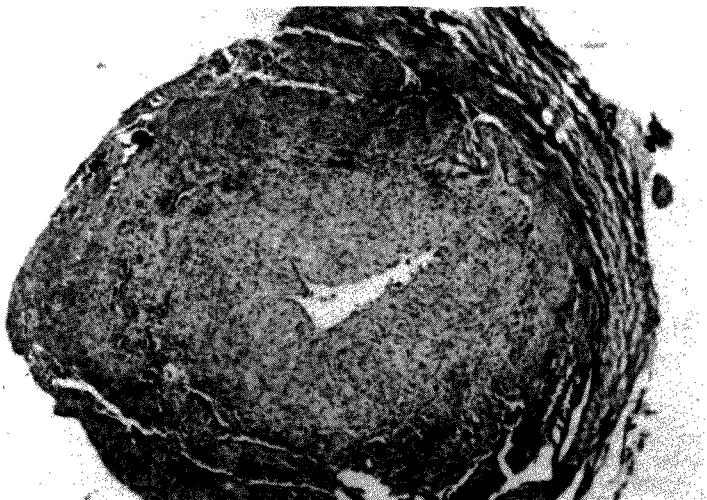


Fig. 1 - Microfotografia de pequena ampliação (x 10; coloração: Van Giensen) de uma artéria temporal superficial de doente com A.C.G.

Embora sejam mais evidentes as alterações ao nível da média (espessada e infiltrada por mono nucleares) e da lâmina elástica interna (fragmentação, irregularidade e necrose), também a íntima se encontra espessada (Panarterite).



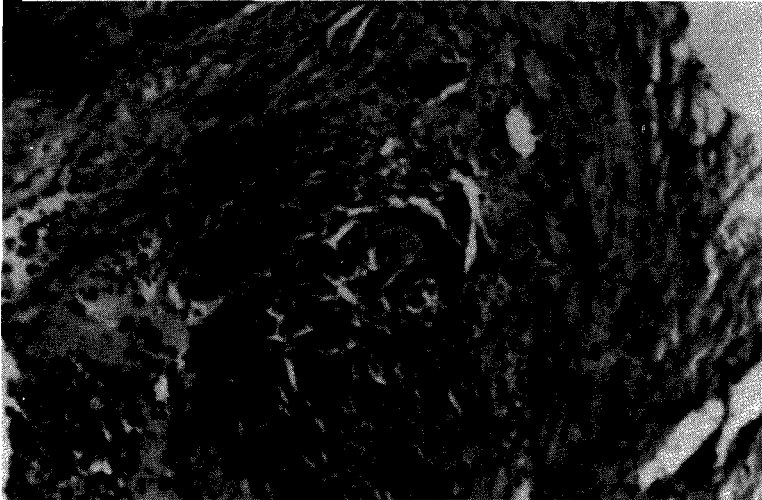


Fig. 2 – Microfotografia de grande ampliação ( $\times 100$ ; coloração: Van Giensén) de uma artéria temporal superficial de um doente com A.C.G. A seta aponta uma célula gigante multinucleada. É evidente a infiltração mononuclear da média.

tio-linfocitários e, por vezes, células gigantes multinucleadas (Fig. 2). A adventícia apresenta-se infiltrada por células mononucleadas ao redor dos vasa vasorum<sup>(25,30)</sup>. A distribuição da arterite parece corresponder à quantidade de tecido elástico contido nos vasos. Assim, as artérias mais frequentemente atingidas são as artérias temporal superficial, vertebral, oftálmica e ciliar posterior, sendo as artérias carótidas interna e externa e central da retina menos frequentemente afectadas e raramente as renais, as pulmonares e as intracranianas<sup>(31)</sup>.

O achado de células gigantes, não sendo essencial para o diagnóstico, é uma importante contribuição, e a possibilidade de as detectar aumenta consideravelmente se aumentarem o número dos cortes observados, pelo que perante uma suspeita de A.C.G., o anatomo-patologista deverá aprofundar o mais possível o seu estudo<sup>(32)</sup>. Por este motivo e porque o atingimento arterial é descontínuo, uma biópsia normal ou sem células gigantes não exclui o diagnóstico<sup>(32)</sup>.

#### 4. ETIOLOGIA

A predominância da P.M.R. e da A.C.G. após os 50 anos de idade leva a supor que o envelhecimento tenha um papel considerável no seu desencadeamento<sup>(10,12)</sup>.

Por outro lado, está bem estabelecida uma importante agregação familiar da doença<sup>(33)</sup> e uma predominância nítida nos caucasianos<sup>(11,16)</sup>. O estudo dos antigéneos do sistema HLA não são concordantes e, se HAZLEMAN<sup>(18)</sup> refere um aumento do antigéneo HLA B<sub>8</sub> (tanto para a A.C.G. como para a P.M.R.), outros estudos<sup>(19,20)</sup> não puderam demonstrar qualquer predominância estatisticamente significativa, embora no último estudo<sup>(20)</sup>, o Autor destaque um aumento do antigéneo BW<sub>38</sub>.

É sedutor pensar que a A.C.G. e a P.M.R. resultariam da interacção entre factores adquiridos, ainda não identificados, e um terreno geneticamente determinado, sendo as lesões tecidulares mediadas por alterações no sistema imunitário.

Com efeito, os mecanismos imunitários têm sido discutidos como podendo estar na base e/ou na manutenção da P.M.R. e da A.C.G., mas até ao momento não foi demonstrada qualquer anormalidade, quer ao nível da imunidade celular quer ao nível da imunidade humoral neste grupo

de doentes<sup>(1)</sup>. Mais interessante é o achado de depósitos de imunocomplexos na lâmina elástica interna das artérias temporais de doentes atingidos de A.C.G.<sup>(1,21)</sup>, podendo ser a expressão de uma reacção auto-imune dirigida contra um antigéneo localizado na lâmina elástica interna ou na sua proximidade<sup>(12)</sup>.

No entanto, a importância destes depósitos de imunoglobulinas e complemento é algo discutível, podendo ser encontrados em várias conectivites (Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarterite Nodosa, Esclerose Sistémica Progressiva) e até noutros contextos clínicos.

Contudo, a presença de imunoglobulinas na parede do vaso arterial associada a uma infiltração por células mononucleadas na íntima da artéria, poderia estar na base de um processo dissimétrico expressando, quer uma agressão por auto-anticorpos dirigidos contra um componente da parede arterial (elastina?) ou uma patologia por complexos imunes circulantes<sup>(12)</sup>.

Até à data, os dados disponíveis se apontam para a hipótese de que mecanismos imunitários desempenham um papel importante na patogénese desta entidade clínica, não permitem no entanto prová-lo.

## 5. CLÍNICA DA P.M.R E DA A.C.G.

O diagnóstico de P.M.R. é essencialmente clínico. A afirmação da existência de uma A.C.G. só poderá "de facto" ser feita mediante a sua demonstração histológica por biópsia arterial. Do ponto de vista clínico, distinguiremos as formas de expressão do tipo P.M.R. das formas "puras" da Doença de Horton. A este propósito descrevemos sucintamente 3 casos clínicos perfeitamente ilustrativos e que tivemos ocasião de observar.

### Caso clínico n.º 1:

A. C. M., sexo feminino, 55 anos, doméstica.

No início de Fevereiro/83 começa a referir mialgias ao nível da cintura pélvica e em toda a extensão dos membros inferiores de forma bilateral e simétrica, de predominância diurna e melhorando com o repouso e com o ácido acetil-salicílico.

Em Março/83 e após "síndrome gripal" iniciaram-se também dores musculares e rigidez ao nível da cintura escapular. Todo o quadro é acompanhado de febre vespertina (até 38,5° C), dores na região cervical posterior, cefaleias parietais (maiores à esquerda) com hiperestesia cutânea destas regiões e dor nos canais auditivos externos.

A doente refere ainda queda do estado geral, mal-estar, humor deprimido, anorexia, astenia, perda de peso (6,5 kg).

Negava alterações oculares, claudicação dos mastigadores ou da língua, artrites, alopecia, úlceras mucosas, doenças cutâneas ou nódulos subcutâneos.

As análises realizadas em ambulatório revelaram anemia discreta. (HB: 10.5 g%), Vs elevada (112 mm/1.ª hora) e factores reumatóides positivos.

Em consequência deste quadro clínico laboratorial, a doente foi internada a 06.05.83.

### Do exame objectivo salientamos:

Mau estado geral e da nutrição, conjuntivas e mucosas descoradas e língua despapilada.

Sopro sistólico grau II/VI audível em todo o précordeio e mais intenso no bordo esquerdo do esterno, sem irradiação.

A marcha era difícil e dolorosa, a mobilidade da coluna cervical estava diminuída e era dolorosa (rotações, lateralidade direita e esquerda e flexão).

Havia também limitação dos movimentos da cintura escapular bem como palpação dolorosa ao nível dos sangradouros, das nádegas, ancas, regiões popliteias e massa dos gêmeos.



**Dos exames realizados no internamento destacamos:**

ECG: normal, Ecocardiograma: pequeno derrame pericárdico com provável espessamento discreto.

Exame neurológico, oftalmológico e ORL: normais.

EMG: moderados sinais sugerindo compromisso muscular primário, alternando com sinais de afecção neurogénica. Velocidade de condução normal (sinais secundários a doença do conectivo?).

Gastroscoopia: 5 úlceras agudas do antro (sem sintomatologia).

Hb: 10,6 g                      Leucocitos: 9 700/mm<sup>3</sup>                      Vs: 112 mm 1.<sup>a</sup> hora

TGO: 21 U/l (N < 27); Fosfatase alcalina: 293 U/l (N: até 110)

Bilirrubina total: 0,3 mg%; CPK: 34 U/l (N: até 90)

Fe: 23 µg%; CTFF: 238 µg%; RA test e Waaler Rose: Positivos

Creatinina: 0,5 mg% Urina II: alguns piocitos.

A biópsia da artéria temporal superficial revelou apenas lesões de arteriosclerose sem lesões granulomatosas.

Estabelecemos o diagnóstico de polimialgia reumática e instituímos a terapêutica com prednisona 15 mg/dia, além de sucralfate, hidróxido de alumínio e sulfato ferroso.

A doente teve alta a 08.06.83 com a mesma terapêutica, acrescida de Cálcio 1 g/dia e 25(OH)D<sub>3</sub> 40 µg/dia, com alívio das queixas e com os seguintes valores laboratoriais:

Hb: 11,4 g                      Leucocitos: 7 800/mm<sup>3</sup>

VS: 18 mm 1.<sup>a</sup> hora                      TGO: 21 U/l                      F. alcalina: 132 U/l

CPK: 16 U/l                      Creatinina: 0,5 mg%

Urina II: sem alterações.

Continuou a ser seguida na Consulta Externa de Reumatologia do H.S.M., fazendo a redução progressiva dos corticóides e sempre assintomática, tendo sido considerada "curada" e parada a corticoterapia após 26 meses de tratamento (29 meses após o início da doença) e apresentando os seguintes valores laboratoriais:

Hb: 12,9 g                      VS: 17 mm 1.<sup>a</sup> hora                      F. alcalina: 86 U/l

**Caso clínico 2:**

C. R. P. C., sexo feminino, 70 anos.

No início de Setembro/84 começa a referir mialgias e rigidez muscular proximal dos músculos da cintura pélvica e escapular, que eram acompanhadas por astenia, anorexia e temperaturas subfebris (37,5° C).

Nos primeiros dias de Outubro/84 iniciaram-se cefaleias fronto-parietais intensas e bilaterais.

A 17.10.84 refere perda súbita de visão no olho esquerdo, recorrendo à Consulta de Oftalmologia (Dr. João Eurico Lisboa) que confirma a amaurose do olho esquerdo com papila pálida e edemaciada. Nesta altura foi medicada com Urbason® 40 mg I.V. e Solu-dacortina® 50 mg I.M. e enviada a 18.10.84 ao Serviço de Urgência do H.S.M. com hipótese diagnóstica de Arterite de Células Gigantes, tendo ficado internada.

Nos antecedentes pessoais salienta-se diabetes tipo I, hipertensão, neurose depressiva e úlcera gástrica.

**O exame objectivo revelou:**

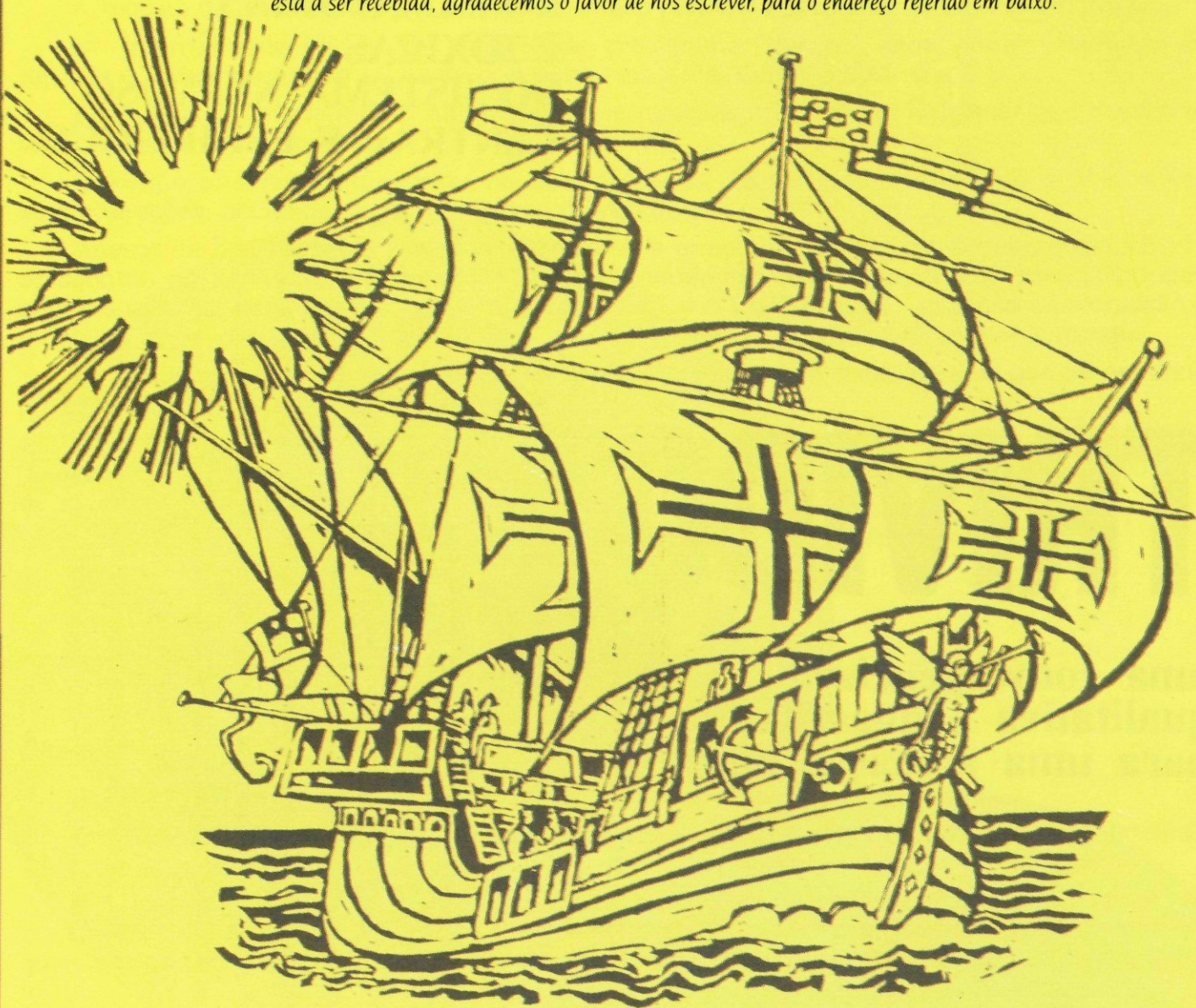
Mialgias proximais dos membros com impotência funcional. Amaurose do olho esquerdo. Prociência das artérias temporais superficiais, que eram ligeiramente dolorosas à palpação e pulsáteis.

O exame neurológico à entrada era normal, excepto o envolvimento neuro-oftalmológico.



# OS DESCOBRIMENTOS PORTUGUESES

Queira-nos acompanhar na narração das viagens dos primeiros navegadores portugueses. Para o efeito vamos enviar pelo correio uma emissão única limitada, de elevada qualidade na pintura, ilustrada para esta série, com as caravelas daquele tempo. Para sabermos que a série está a ser recebida, agradecemos o favor de nos escrever, para o endereço referido em baixo.



Um potencial a descobrir por si.

## BRUFEN Ibuprofen 400


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



- bem tolerado em uso prolongado
- baixo risco de acumulação
- baixo risco de interacções medicamentosas

**Informações sobre prescrição** O Brufen (ibuprofen) é um fármaco anti-reumático não esteroide com actividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética necessária para dominar a dor e a inflamação presentes nas artrites e em outras afecções. Uma das características mais importantes do Brufen é a incidência excepcionalmente baixa de efeitos laterais em relação com o seu uso. As investigações laboratoriais realizadas durante os ensaios clínicos com o Brufen não mostram qualquer alteração significativa dos parâmetros hemáticos, urinários ou bioquímicos. Tem-se mesmo verificado uma boa tolerância para o Brufen em doentes que manifestavam fortes reacções gastrointestinais ao tratamento com outros anti-reumáticos. **Composição** Brufen 400: grageias a 400 mg de ibuprofen. **Indicações** Artrite reumatoide, osteoartrite e outras manifestações reumáticas, tais como espondilite anquilosante, doença de Still, reumatismo muscular; lombalgias, prolapso discal, lesões dos tecidos moles, lesões traumáticas e desportivas; dismenorria, dor pós-extractiva, dor pós-operatória e outras situações dolorosas de intensidade moderada. **Efeitos laterais** A incidência de efeitos laterais é muito baixa; foram apenas referidos casos isolados de sintomas dispépticos, erupção cutânea e, no caso dos supositórios, irritação local passageira. **Posologia** A dose inicial recomendada é de 1200 a 2400 mg/dia, em 3 fracções, ou seja, 3 a 6 grageias de Brufen 400. A dose de manutenção a administrar depois de obtido o êxito desejado, oscila entre 400 a 1200 mg/dia de Brufen 400. O tratamento combinado (via oral + rectal) está particularmente indicado quando as dores são de predomínio nocturno e/ou intensa rigidez matinal. Realiza-se em regra introduzindo um supositório ao deitar, complementarmente à medicação oral acima referida. **Apresentação** BRUFEN 400 Emb. 50 grageias 580\$00 Emb. 100 grageias 1035\$00 Brufen apresenta-se ainda em embalagens de 100 grageias doseadas a 200 mg (Esc. 560\$00) e em 12 supositórios a 500 mg (Esc. 300\$00)





**NAS AFECÇÕES  
DEGENERATIVAS,  
INFLAMATÓRIAS  
E TÓXICAS  
DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL E PERIFÉRICO**

# **TRIVIDOR®**

uma convergência  
qualitativa e quantitativa  
para uma actuação eficaz

APRESENTAÇÃO:

- embalagem com 100 comprimidos - 542s00
- embalagens com 12 ampolas - 168s00



LUSOFÁRMACO • LISBOA



**Dos exames laboratoriais destacamos:**

Hb: 10,0 g	Leucocitos: 6 800/mm <sup>3</sup>	VS: 128 mm 1. <sup>a</sup> hora
Creatinina: 1,3 mg%	Glicémia: 204 mg%	
F. alcalina: 200 U/l (N: até 110)		TGP: 35U/l N < 20)
TGO: 50 U/l (N < 27)	LDH: 339 U/l (N < 280)	
Urina II: sem alterações.		

A biópsia da artéria temporal superficial direita revelou a presença de células gigantes.

No internamento iniciou 60 mg/dia de prednisona "per os", bem como Cimetidina 800 mg/dia e Hidroclorotiazida + Triantereno e Insulina lenta, Cálcio e Vitamina D<sub>3</sub>.

Ao 5.<sup>o</sup> dia de internamento notou alívio das mialgias e da rigidez muscular que desapareceram completamente ao 8.<sup>o</sup> dia.

O exame oftalmológico revelou, no olho esquerdo, "papila pálida com bordos nítidos, vasos sem alterações, acuidade visual 1/10 com correcção".

Apesar da boa resposta clínica e laboratorial à terapêutica instituída, a doente em 15.11.84 apresentou pé pendente à esquerda. O exame neurológico era "sugestivo de parésia do ciático popliteu externo esquerdo (Diabetes? Conectivite?)" e o EMG revelou "sinais de desnervação dos músculos dependentes do ciático popliteu externo esquerdo, por provável mononeuropatia".

Ao 30.<sup>o</sup> dia de internamento iniciou-se a redução gradual da corticoterápia que foi continuada no ambulatório (Consulta de Reumatologia do H.S.M.).

Em Maio/85, a doente estava a fazer 40 mg/dia de Prednisona, apresentando-se livre das queixas dolorosas, persistindo, no entanto, a parésia do ciático popliteu externo esquerdo e com os seguintes valores laboratoriais:

Hb: 13 g	Leucocitos: 6 800/mm <sup>3</sup>	VS: 8 mm 1. <sup>a</sup> hora
F. alcalina: 94 U/l	TGO: 20 U/l	
TGP: 33 U/l	LDH: 42 U/l	
Urina II: glicosúria.		

**Caso clínico 3:**

J. P. M., sexo masculino, 78 anos, ferroviário reformado.

Em Setembro/80, inicia um quadro de astenia, anorexia e nota emagrecimento gradual de cerca de 4 kg em 2 meses. Tosse não produtiva. Negava qualquer outra sintomatologia.

Em Janeiro/81 refere o início de artralgias, predominantemente a nível dos ombros e ancas com rigidez matinal acentuada, mas sem sinais inflamatórios. Nota episódios de cefaleias à esquerda com períodos de visão turva. É enviado para o Hospital de Santa Maria para internamento.

No decurso do internamento é notada anemia discreta (11,1 g de Hb), VS persistentemente muito elevada (128 – 92 – 110 mm 1.<sup>a</sup> hora) e alterações no sedimento urinário (proteinúria, eritrocitúria e piocitúria). É tratado de infecção urinária, porém as queixas mantêm-se, a astenia e a anorexia agravam-se e o doente refere sensação de "corpo estranho" na orofaringe.

A persistência das queixas e o agravamento do estado geral levam sucessivamente à execução dos seguintes exames: radiografia do tórax, radiografia do esófago, estômago e duodeno, clister opaco, endoscopia alta, recto-sigmoidoscopia, cintigrafia hepática, ecografia abdominal e exame oftalmológico que se revelaram todos inconclusivos ou mesmo completamente normais para a idade.

No exame objectivo, para além de um fígado discretamente aumentado (bordo palpável 1,5 cm abaixo do rebordo costal direito) mas de consistência normal, de uma contractura de Dupuytren bilateral e de uma limitação dolorosa da raiz dos membros, nada mais havia a assinalar.

É solicitada a observação pela Reumatologia que põe a hipótese de se tratar de um quadro de Polimialgia Reumática com provável Arterite de Células Gigantes. A biópsia da artéria temporal superficial esquerda, executada 48 horas depois, evidencia o quadro histológico da Arterite de Células Gigantes. É instituída terapêutica com 60 mg de Prednisona por dia, observando-se rápida remissão do quadro e a descida da VS para 17 mm na 1.<sup>a</sup> hora. Tem alta 5 dias depois;



fica a ser seguido na Consulta de Reumatologia do H.S.M. onde faz diminuição progressiva da dose de corticóides e terapêutica profiláctica da osteoporose, sendo seguido já há 49 meses, estando actualmente bem, sem tomar corticoesteróides.

Os casos clínicos que brevemente descrevemos ilustram de uma forma quase paradigmática o polimorfismo clínico do complexo sindrômico que vimos tratando.

Voltando às considerações que vínhamos fazendo e após a apresentação destes casos, diremos que de uma forma geral ambos os quadros se instalam, na maioria dos casos, de uma forma aguda ou subaguda, embora por vezes o início possa ser mais insidioso, relatando alguns doentes terem-se deitado bem e acordado com os sintomas da doença<sup>(1,10,11,12,17)</sup>.

Quer a A.C.G. quer a P.M.R. afectam preferencialmente indivíduos para além dos 50 anos de idade, ainda que existam casos descritos em idades mais precoces, predominantemente em doentes caucásicos, sendo o sexo feminino atingido na proporção de 2 para 1<sup>(11,12)</sup>.

Na P.M.R., o mais típico é o aparecimento num indivíduo idoso de um quadro agudo ou subagudo de dores e rigidez referidas às cinturas escapular e pélvica, raízes dos membros e ráquis cervical, geralmente com um ritmo inflamatório<sup>(1,10,11,12,17)</sup>. A dor e a rigidez são bilaterais e simétricas em cerca de 95% dos casos<sup>(1)</sup>. O atingimento da cintura escapular predomina em 70% dos casos enquanto apenas em 10% dos doentes as queixas da cintura pélvica são predominantes<sup>(1)</sup>. Ao contrário do que acontece na Artrite Reumatóide em que os doentes têm dificuldade em fazer pequenos trabalhos com as mãos, os doentes com P.M.R. podem expressar uma grande dificuldade em levantarem-se da cama ou de uma cadeira ou até mesmo para se mobilizarem<sup>(1,10,11)</sup>.

Acompanhando esta sintomatologia dolorosa rizomélica, precedendo-a, ou, mais raramente instalando-se a seguir a ela existe uma importante comparticipação sistémica, com anorexia e astenia, no geral intensas, emagrecimento variável, febre moderada e depressão, quadro que no grupo etário em consideração leva muitas vezes à suspeita de uma neoplasia oculta<sup>(1,11,17)</sup>.

O exame objectivo é, perante este quadro subjectivamente rico, geralmente muito pobre: a mobilização passiva das articulações é muitas vezes normal, não existem, na maioria dos casos, artrites francas, embora estejam descritas sobretudo ao nível das esterno-claviculares<sup>(22)</sup>. Igualmente as sinovites são raras mas estão hoje bem documentadas, clínica, histológica e cintigraficamente<sup>(1)</sup>. As atrofia muscular não existem, pelo menos nos estadios inaugurais e o exame neurológico é normal<sup>(1,10,12)</sup>. Em ambas as situações (A.C.G. e P.M.R.) é referida a associação ao síndrome do canal cárpico<sup>(34)</sup>.

Existe pois uma importante dissociação entre as queixas dos doentes e os dados do exame objectivo, o que deverá levar o clínico avisado a evocar a possibilidade diagnóstica.

Mesmo que não existam patentes sinais clínicos nem queixas de artrite, é fundamental investigar uma eventual comparticipação vascular no quadro, nomeadamente no território crâneo-facial<sup>(1,10,12)</sup>. Assim, o doente deve ser meticulosamente interrogado no sentido da afirmação ou negação de cefaleias ou de hiperestesia do couro cabeludo, claudicação dos mastigadores e da língua, diplopia, noção de perda recente de visão ou alteração da acuidade visual, sinais clínicos de A.C.G.. A inspecção e palpação de ambas as artérias temporais superficiais deverá ser sempre feita e, nos casos duvidosos, o recurso ao exame com Doppler poderá dar um contributo positivo, precedendo a eventualidade da execução de uma biópsia arterial. Na experiência do nosso grupo de trabalho, a biópsia da artéria temporal tem-se revelado útil e desprovida de complicações, e dado que o achado de sinais de arterite tem implicações terapêuticas, pensamos ser lícito, perante casos duvidosos, optar pela execução da biópsia.

Para além da necessidade do exame vascular ser o mais completo possível, dado que a arterite pode comprometer outros territórios vasculares, impõe-se um exame oftalmológico completo.

Na forma de apresentação clássica de A.C.G., os doentes referem geralmente o início agudo ou subagudo das cefaleias temporais e/ou occipitais, agravando-se à menor pressão ou contacto, muitas vezes lancinantes, não cedendo ou cedendo pouco e por escasso tempo às terapêuticas feitas, acompanhando-se nalguns casos de tumefacção e engurgitamento arterial, podendo nalguns casos a artéria não ser pulsátil e apresentar-se como um cordão sinuoso, avermelhado, doloroso e sem pulso (vd. Fig. 3 e 4)<sup>(1,10,11,12,17)</sup>. A coexistência de um importante quadro sistémico é a regra com um fundo depressivo e muitas vezes também com dores do tipo rizomélico<sup>(1,10,11,12,17)</sup>.

A arterite, relembremo-lo, não atinge somente as artérias do território crâneo-facial, sendo importante o envolvimento cerebral que comporta as alterações psíquicas e a depressão já descritas, a cegueira occipital e as infrequentes isquémias do tronco cerebral ou de um hemisfério



Fig. 3 e 4 - Nestas figuras pode observar-se a artéria temporal superficial de dois doentes atingidos por A.C.G.

As artérias apresentam um aspecto ingurgitado, tumefacto e nodular com trajecto sinuoso. Existe eritema e dor, e muitas vezes não têm pulso palpável.





cerebral. Inclui-se ainda neste grupo, o envolvimento ocular que ocorre em 40 a 50% dos casos, de que a cegueira é a principal ameaça, sendo o seu risco inferior a 20% nos doentes atingidos por A.C.G.<sup>(9,23)</sup>.

Na verdade, se a cegueira não foi reconhecida por HORTON como uma complicação da doença, sê-lo-ia por JENNINGS cerca de 5 anos depois<sup>(35)</sup>. A cegueira geralmente sobrevém após o início do quadro sistémico, ou é contemporânea, sendo muito raro precedê-lo. A amaurose é por vezes precedida por episódios fugazes de diplopia ou visão turva. A diplopia é tipicamente variável de um dia para o outro, é sobretudo vertical, sendo devida à isquémia dos nervos ou dos músculos óculo-motores. Na maioria dos casos, a causa da cegueira é uma isquémia aguda do nervo óptico (neuropatia óptica anterior aguda)<sup>(9)</sup>, instalando-se um edema da papila 24 a 48 horas após a cegueira. A trombose da artéria central da retina é uma causa bastante mais rara da cegueira na A.C.G.<sup>(9)</sup>. Noutros casos ainda, a cegueira é cortical por atingimento das artérias vertebrais, originando um foco de amolecimento no córtex occipital. Nestes casos, a amaurose é bilateral e os reflexos pupilares estão mantidos<sup>(9)</sup>.

A cegueira, uma vez estabelecida, é usualmente definitiva, pelo que nenhum atraso se justifica no tratamento de um doente com um quadro de A.C.G.<sup>(1,10,11,12,36)</sup>. Estes doentes devem ser tratados como emergências médicas, recebendo tratamento adequado e o mais rapidamente possível, de acordo com as regras que definimos adiante (vd. tratamento). Os achados histológicos mantêm-se durante semanas após o início da terapêutica, pelo que a abstinência terapêutica para confirmação diagnóstica não tem qualquer razão de ser.

## 6. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais mais importantes são os de uma velocidade de sedimentação (VS) aumentada ou muito aumentada (frequentemente acima dos 100 mm na 1.<sup>a</sup> hora) e uma hiperfosfatásia alcalina. A ocorrência de casos com VS normal ou moderadamente elevada, embora descrita, é excepcional, devendo pôr em causa o diagnóstico<sup>(1,10,11,12)</sup>.

Existe geralmente uma anemia normocítica e normocrômica e a electroforese das proteínas séricas demonstra, no geral, um discreto aumento das fracções alfa 2 e gama e uma diminuição da albumina<sup>(1,10,11,12)</sup>.

A comparticipação hepática no quadro da P.M.R. e da A.C.G. é frequente (cerca de 1/3 dos doentes) e importante, embora a expressão clínica dessas alterações laboratoriais seja rara<sup>(27,37)</sup>.

O frequente aumento da fosfatase alcalina observado em cerca de 50% dos casos é o dado mais habitual, embora a elevação das transaminases, sobretudo da TGO, e a diminuição do tempo de protrombina sejam igualmente referidos<sup>(27,38)</sup>.

Geralmente, a bilirrubina mantém-se dentro dos valores normais<sup>(27)</sup>. A maioria dos Autores refere a negatividade da presença do antigénio de superfície da hepatite B (Hbs Ag)<sup>(39,40)</sup>. A cintigrafia hepática pode, excepcionalmente, demonstrar lacunas que normalizam após uma terapêutica bem sucedida<sup>(41)</sup>.

De uma forma resumida pode dizer-se que as manifestações hepáticas da P.M.R. e da A.C.G. são clinicamente raras, laboratorialmente importantes mas limitadas a um aumento da fosfatase alcalina, com discretas lesões histológicas na maioria dos casos e uma tradução cintigráfica excepcional mas notável quando encontrada<sup>(28,41)</sup>.

A hiperfosfatásia alcalina corresponde à colestase intra-hepática, acompanhando-se pois, num certo número de casos, por um aumento da TGO, da gama-GT e da 5-nucleotidase<sup>(27,38)</sup>.

Estas alterações laboratoriais ao nível da função hepática devem induzir, na prática, ao af. risco de BOURREL: "toda a colestase anictérica evoluindo num contexto febril e inflamatório, sem diagnóstico, no indivíduo idoso, deverá levar a pensar na P.M.R. ou na A.C.G."<sup>(27,42)</sup>.

As **provas de função renal** são, no geral, normais<sup>(43)</sup>.

Os **enzimas musculares** são normais e devem ser sistematicamente pedidos no sentido de afastar a hipótese de uma doença muscular<sup>(1,12)</sup>.

Os **factores reumatóides** são doseáveis no soro em percentagens idênticas às obtidas em controlos da mesma idade, sexo e raça mas deverão ser objecto de requisição sistemática, pois como veremos, a Artrite Reumatóide do Idoso é a entidade clínica que mais vezes põe problemas de diagnóstico diferencial com a P.M.R.<sup>(44)</sup>.

Uma intolerância aos hidratos de carbono foi recentemente descrita associada à A.C.G. e à P.M.R. reversível após corticoterapia, o que faz evocar uma vasculite pancreática<sup>(45)</sup>.

Na A.C.G., a biópsia da artéria temporal superficial (ou de outros territórios arteriais atingidos) apresenta alterações histológicas muito importantes e diagnósticas. As alterações atingem as 3 túnicas arteriais (artérias de médio e grande calibre), com maior incidência ao nível da túnica média e da limitante elástica interna. A média apresenta geralmente células gigantes polinucleadas<sup>(30,46)</sup>.

Dado que a distribuição da arterite é directamente proporcional à quantidade de tecido elástico arterial, e porque o atingimento arterial é descontínuo, é possível haver alterações microscópicas na biópsia de um doente sem qualquer sintoma clínico de arterite, bem como existir uma biópsia normal mesmo numa artéria afectada<sup>(32)</sup>.

Portanto, uma biópsia normal ou sem células gigantes não exclui o diagnóstico<sup>(32)</sup>.

As biópsias temporais devem envolver segmentos com pelo menos 3 cm de extensão e perante uma suspeita de A.C.G. e uma histologia normal após biópsia de uma artéria temporal superficial, é de considerar a hipótese de biópsia contralateral. Quando estas artérias são normais e a suspeita de A.C.G. é importante deve biopsar-se uma artéria com outra localização<sup>(32,46)</sup>.

Para escolher o local a biopsar são por vezes úteis a arteriografia e o Doppler<sup>(10)</sup>. Também a imunofluorescência tem sido apontada como tendo alguma utilidade diagnóstica demonstrando a presença de IgG e C<sub>3</sub> na parede dos vasos<sup>(32)</sup>.

O **electromiograma** é geralmente normal<sup>(10)</sup>.

## 7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de P.M.R. e de A.C.G. assenta em bases fundamentalmente clínicas. Dever-se-á ter sempre em mente esta entidade clínica na abordagem de quadros clínicos "complexos" no indivíduo idoso ou com idade superior a 50 anos, em que a expressão sintomática envolva uma comparticipação sistémica, dores referidas às cinturas escapular e pélvica e ráquis cervical, com rigidez e ritmo inflamatório, cefaleias com ou sem sinais de inflamação arterial, diplopia, alteração súbita da acuidade visual, claudicação da mandíbula, colestase anictérica, velocidade de sedimentação elevada e anemia inexplicável, e tudo isto num contexto febril<sup>(1,10,11,15,17)</sup>.

Um certo período de corticoterapia poderá evitar, num indivíduo idoso, uma longa hospitalização em busca de uma neoplasia oculta... e inexistente<sup>(1,11,17)</sup>.

A biópsia arterial deve ser executada sempre que exista suspeita de compromisso arterial.

É, no entanto, necessária a exclusão de um conjunto de entidades clínicas de que destacaremos<sup>(1)</sup>:

- **A Artrite Reumatóide** de início tardio, entidade de difícil diagnóstico e que se presta a confusão. Na verdade, a ausência de artrites francas, o compromisso sobretudo rizomélico, o início agudo e a ausência de factores reumatóides e de sinais radiológicos permitem, no geral, a diferenciação mas qualquer reumatologista experimentado conhecerá casos de Artrite Reumatóide cujo início é francamente sobreponível ao de uma P.M.R. Apenas a futura evolução do caso permitirá o acerto diagnóstico<sup>(44,47)</sup>.
- As outras **Colagenosas** e, nomeadamente, o **Lupus Eritematoso Sistémico** do idoso deverão igualmente ser afastadas.
- O **Mieloma Múltiplo** poderá ser excluído pela curva electroforética e, eventualmente, pelo mielograma.
- As **Miosites** (Poli-Dermatomiosite) ocorrem com fraqueza muscular, atrofia musculares importantes, alterações electromiográficas e elevação dos enzimas musculares. A biópsia muscular é característica.
- Em todos os doentes febris é mandatória a execução de hemoculturas repetidas e ecocardiograma pois a **Endocardite Bacteriana** pode originar quadros clínicos semelhantes aos da P.M.R.
- As **Mialgias Virais** duram menos de 1 mês e a velocidade de sedimentação não costuma ser tão elevada.
- A **depressão** não eleva a velocidade de sedimentação.



- A possibilidade de **neoplasia oculta** ou **infecção** deverá ser posta perante o contexto clínico-laboratorial e a resposta terapêutica.
- A A.C.G. põe por vezes problemas de diagnóstico diferencial com a **neuralgia do trigêmeo**, **situações otorrinolaringológicas** e **artrites** ou **disfunções mandibulares**.

Dependendo dos territórios arteriais afectados, a A.C.G. pode igualmente confundir-se com a **Poliartrite Nodosa (PAN)**, a **Granulomatose de Wegener** e a **Doença de Takayasu**, mas no geral a histologia caracterizará o diagnóstico.

Em 1979, BIRD e Colaboradores<sup>(48)</sup> propuseram um conjunto de critérios diagnósticos para a P.M.R. (vd. Quadro 2).

## QUADRO II

### PROPOSTA DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE PMR

- 
1. Dor e/ou rigidez bilateral dos ombros.
  2. Duração dos sintomas igual ou superior a 2 semanas.
  3. VS maior do que 40 mm na 1.<sup>a</sup> hora.
  4. Rigidez matinal superior a 1 hora.
  5. Idade igual ou superior a 65 anos.
  6. Depressão ou diminuição do peso.
  7. *Dor à palpação bilateral da raiz dos membros superiores.*

PMR provável: 3 ou mais critérios

1 critério + clínica e/ou histologia de ACG.  
BIRD et al., 1979

---

Além dos critérios apresentados no Quadro 2, estes Autores salientam ainda o interesse diagnóstico do teste terapêutico com prednisolona, embora o não incluam nos critérios diagnósticos.

O problema da caracterização da P.M.R. como entidade "para-neoplásica" é muito diferentemente visto por vários Autores, mas a maioria nega-lhe esse carácter<sup>(15)</sup>.

Existem, no entanto, casos descritos de associações de neoplasia a P.M.R. ou a A.C.G.<sup>(49,50)</sup>, e a outras doenças reumáticas, nomeadamente à Artrite Reumatóide<sup>(51,52)</sup>, mas extrapolar daí algo mais do que a ocorrência simultânea de duas doenças não raras no mesmo indivíduo, carece de momento de fundamento científico.

Deve igualmente ter-se em conta que num estudo efectuado em 1974, a incidência de neoplasias nos doentes com P.M.R. ou A.C.G. é igual à dos grupos de controlo<sup>(49)</sup>.

*Não pode, no entanto, ignorar-se e deixa o campo aberto a alguma especulação o relato de pelo menos 2 casos em que a exeresse de um tumor levou à cura de um quadro de P.M.R.*<sup>(49,50)</sup>.

## 7. TRATAMENTO

Apesar de não haver evidência de que a corticoterapia diminua a duração da doença, a maior parte dos clínicos adoptam-na como tratamento da P.M.R.<sup>(53)</sup>.

No caso de haver A.C.G. associada, a corticoterapia deve ser imediata e as doses são mais elevadas do que na P.M.R. sem evidência de A.C.G., sendo norma iniciar a terapêutica com doses de 1 mg/kg de peso ou à volta de 60 mg de prednisona por dia (ou dose equivalente de outro corticosteróide). Ainda que esta dose seja discutível, havendo quem preconize doses superiores e doses inferiores, os corticosteróides parecem reduzir a incidência de cegueira<sup>(54,55)</sup>.

Nos doentes sem qualquer evidência de arterite, a dose inicial é mais baixa, da ordem dos 10-15 mg de prednisona por dia. Nos casos duvidosos em relação à existência de uma A.C.G. deverá utilizar-se a dose mais elevada<sup>(54)</sup>.



Nos síndromas dolorosos reumáticos

# ARTRIDOL®

ANALGÉSICO,  
ANTI-INFLAMATÓRIO LOCAL

rápido e profundo poder penetrante



na dor  
na inflamação

potente **acção**  
**analgésica**  
melhoria da  
**capacidade**  
**funcional**  
restabelecimento  
da **mobilidade**



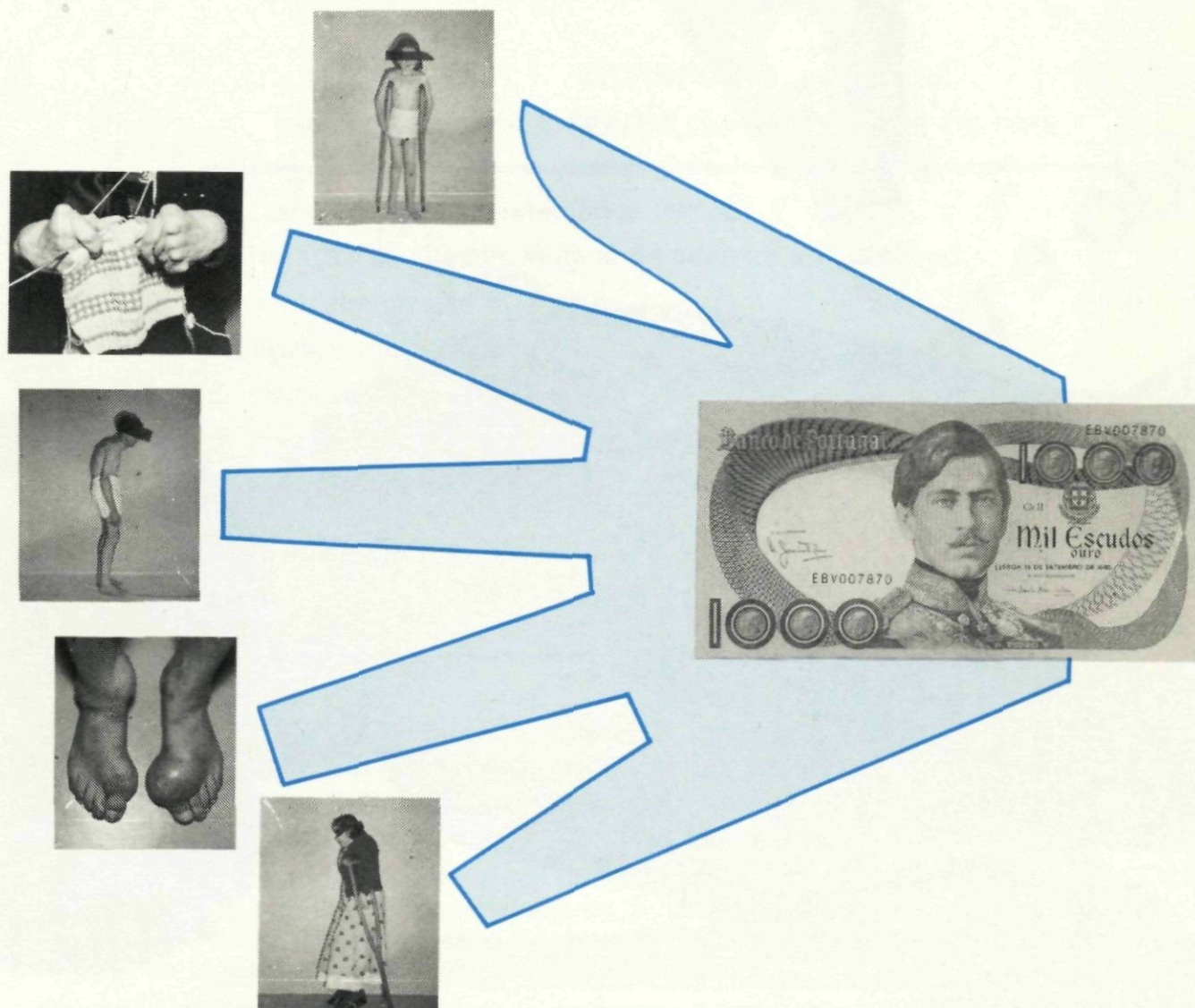
Apresentação  
Frasco auto-aplicador de 50 g — P.V.P. 787\$50



**NOVO  
AROMA**



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



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

**LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO**

Rua D. Estefânia, 187-189 — 1000 LISBOA

Telefs. 57 23 26 - 4 07 64

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

A decisão de baixar as doses da corticoterapia depende quase exclusivamente do juízo clínico<sup>(53,55)</sup>, havendo grupos que pensam ser a VS um bom índice para seguir a evolução da doença<sup>(56,57)</sup> e outros que pensam diferentemente<sup>(55,58)</sup>. Recentemente, alguns Autores descreveram a proteína C reactiva como um método prático, objectivo e acessível para seguir o curso e o manuseamento terapêutico da P.M.R.<sup>(59)</sup>. De qualquer forma, a corticoterapia deve ser de longa duração (na maioria dos casos de cerca de 2 anos) e as tentativas de baixar as doses de corticóides deverão ser condicionadas por uma vigilância clínica e laboratorial atenta, devendo o doente receber instrução para recorrer de imediato ao Serviço ou à Unidade de Urgência caso note sinais de arterite ou alterações da visão<sup>(55,58)</sup>. Tendo em conta a extensão (na maior parte dos casos superior a 2 anos), a continuidade e por vezes as doses de corticosteróides empregues, e considerando o grupo etário, compartilhamos a opinião de JONES e HAZLEMAN de que a P.M.R. não é uma doença benigna<sup>(55,60)</sup>. Dada a iatrogenia possível com a utilização a prazo dos corticosteróides, recomenda-se que após a utilização de doses iniciais apropriadas, tendo em vista o controlo da actividade da doença, a tentativa da redução lenta mas progressiva. Esta redução, condicionada pela resposta clínica, pode levar até 2 anos ou mais<sup>(54,55)</sup>.

A prevenção e o tratamento das complicações da corticoterapia, a longo prazo, saiem fora do âmbito deste trabalho, mas recomenda-se vivamente que tais medidas sejam empreendidas. A P.M.R. pode responder apenas à utilização de anti-inflamatórios não esteróides, mas existe sempre o risco de uma A.C.G. não diagnosticada e subjacente<sup>(10)</sup>, o que adicionado à boa resposta deste complexo sindrómico aos corticosteróides nos leva, até prova em contrário, a preferi-los.

Ao contrário do que acontece nalgumas colagenoses, a utilização dos corticóides em dias alternados não oferece vantagens terapêuticas<sup>(1)</sup>.

## 8. PROGNÓSTICO

Na era pré-esteróide, a amaurose era a grande ameaça que se punha aos doentes atingidos por A.C.G. Sob corticoterapia, a doença apresenta melhor prognóstico. Desconhecemos, no entanto, em toda a sua extensão a evolução natural da doença dado não ser éticamente possível estudar a evolução da A.C.G. não tratada<sup>(1,60)</sup>.

No que respeita à P.M.R., quando não tratada, pode evoluir durante anos (havendo casos descritos até 14 anos). Sob terapêutica esteróide, a doença pode considerar-se curada após um período de 2 a 4 anos<sup>(1,10)</sup>.

Na ausência de arterite clínica, 15% dos doentes com P.M.R. apresentam sintomas oculares, subindo esta percentagem para 53% quando os sinais de arterite estão presentes. Estes sinais ocorrem em cerca de 30% dos doentes com P.M.R.<sup>(1,59)</sup>.

Deve, no entanto, destacar-se que os problemas relacionados com a iatrogenia medicamentosa são frequentes e muitas vezes graves nestes doentes<sup>(55)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. BIRD H. A. – Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis. In Bone and Joint Disease in the Elderly. Wright V., Churchill Livingstone, 1983.
2. BENEDEK T. G., RODMAN G. P. – A brief History of the Rheumatic Diseases. Bulletin on the Rheumatic Diseases 32(6): 59-68, 1982.
3. HORTON B. T., MAGATH T. B. and BROWN G. E. – An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 7: 700, 1932.
4. BARBER H. S. – Myalgic syndrome with constitutional effects. Polymyalgia Rheumatica. Ann. Rheum. Dis., 16, 230-237, 1957.
5. OSTBERG G. – Morphological changes in the large arteries in Polymyalgia Arteritica. Acta Med. Scand., Suppl. 533, 132-164, 1972.
6. FORRESTIER J., CERTONCINY A. – Pseudo-polyarthrite rhizomélique. Rev. Rhum., 20, 854-863, 1953.
7. KERSLEY G.D. – Anarthritic rheumatoid disease. Lancet, 2-840, 1956.
8. HAMILTON C. R., SCHELLEY W. M., TUMULTY P.A. – Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Medicine, 50, 1-27, 1971.



9. NAVEAU B., STERKERS C. – La cécité de la maladie de Horton. *In* Simon L., et Sany J., Perspectives en Rhumatologie Masson, Paris, 1982.
10. HUNDER G. G., HAZLEMAN B. L. – Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *In*, Kelley W. N. et al. Textbook of Rheumatology, 2nd edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.
11. SPIERA H. – Polymyalgia Rheumatica. *Clinical Rheumatology in Practice* 2(4): 150-160, 1984.
12. HEALEY L. A. – Polymyalgia rheumatica. *In*, Arthritis and Allied Conditions, 9th ed., Lea and Fabinger, Philadelphia, 681-685, 1979.
13. HUGHES G. R. V. – Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *In*, Connective Tissue Diseases, 2nd. edition, Blackwell Scientific Publications, London, 1979.
14. ALESTIG K., BARR J. – Giant cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatica including one case of Takayasu's disease. *Lancet*, I, 1228-30, 1963.
15. HAMRIN B. – Polymyalgia arteritica. *Acta Med. Scand., Suppl.* 533, 1, 131-164, 1972.
16. GOLDFARB Jr. P. M., ALARCÓN G. S. – Giant cell arteritis in blacks. *Clinical Rheumatology in Practice*, 2(4): 161-163, 1984.
17. HEALEY L. A. – Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: report of a workshop. *Clinical Rheumatology in Practice* 2(4): 173-175, 1984.
18. HAZLEMAN B., GOLDSTONE A., VOAK D. – Association of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis with HLA-Bg. *Br. Med. Jour.* 2: 989, 1977.
19. HUNDER G. G. et al. – HLA antigens in patients with giant cells arteritis and polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.*, 4: 321, 1977.
20. SANY J. et al. – Système HLA et pseudopolyarthrite rhizomélisque. *Sem. Hop. Paris*, 53, 1689-1691, 1977.
21. LIANG G. C. et al. – Immunoglobulins in temporal arteries: An immunofluorescent study. *Ann. Int. Med.*, 81: 19, 1974.
22. HENDERSON D. R. F., TRIBE C. R., DIXON A. St. J. – Synovitis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatol. Rehabil.*, 14: 244, 1975.
23. SOELBERG SORENSEN P., LORENZEN I. – Giant cell arteritis, temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: A retrospective study of 63 patients. *Acta Med. Scand.*, 201: 207, 1977.
24. ANDREWS F. M. – Polymyalgia rheumatica. *Practitioner*, 205, 635-640, 1970.
25. IVANEZ J. – Contribution à l'étude des atteintes musculaires dans les pseudopolyarthrites rhizoméliques. Thèse Med., Marseille, 17, 1975.
26. ZIEGLER G., FULLER L., ROMETTI M. – Symptomatology de la P. R.. *Rhumatologie*, 4, 177-184, 1981.
27. BOUREL et al. – Manifestations hépatiques de la maladie de Horton et de la pseudopolyarthrite rhizomélisque. *Rhumatologie*, 4, 189-193, 1981.
28. HEPSTINSTALL, PORTER B. E., et al. – Giant cell arteritis. *J. Path. Bact.*, 57, 507-519, 1954.
29. LONG R., JAMES O. – Polymyalgia rheumatica and liver diseases. *Lancet* 1: 77, 1974.
30. HAMILTON C. R., et al. – Giant cell arteritis: Including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine (Baltimore)* 50: 1, 1971.
31. WILKINSON I.M.S., et al. – Arteries of the head and neck in giant cell arteritis: A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arc. Neurol.* 27: 378, 1972.
32. PHILIP X. – La pseudo-polyarthrite rhizomélisque. *In*, Simon L. et Sany J., Perspectives en Rhumatologie, Masson, Paris, 1979.
33. LIANG G. C., SIMKIN P. A., et al. – Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rhum.*, 17: 19, 1974.
34. AHMED T., BRAUN A. L. – Carpal tunnel syndrome with polymyalgia rheumatica. *Arthr. Rheum.*, 21, 221-223, 1978.
35. JENNINGS G. H. – Arteritis of temporal arteries. *Lancet*, 1, 424, 1938.
36. HOLLENHORST R. W. et al. – Neurologic aspects of temporal arteritis. *Neurology*, 10, 490-498, 1960.
37. BOERSMA J. – Alkalische fosfatase en reuma. *J. Belge Med. Phys. Rhum.*, 17, 6, 279-284, 1962.
38. DICKSON E. R. et al. – Sistic giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica. Reversible abnormalities of liver function. *JAMA*, 224: 1496, 1973.
39. Mc CORMACK L. R. et al. – Liver involvement in giant cell arteritis. *Am. J. Med.*, 60, 429-436, 1976.
40. HATRON P.-Y., DUQUESNOY B., DEVULDER B. – Données récentes concernant l'immunologie de la pseudo-polyarthrite rhizomélisque. *Rhumatologie*, 33(4); 31-34, 1981.
41. BOUTIN et al. – Lacunes scintigraphiques hépatiques transitoires et maladie de Horton. *Sem. Hop. Paris*, 55, 813-815, 1979.
42. CHAOUAT D. – La pseudo-polyarthrite rhizomélisque. La maladie de Horton. Une seule et même affection? "R" XIV (70-1): 73-77, 1984.
43. KLEIN R. G. et al. – Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann. Intern. Med.*, 83: 806, 1975.
44. HEALEY L. A. – Polymyalgia Rheumatica and the American Rheumatism Association Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthr. Rheum.*, 26, 12, 1417-1419, 1983.

45. KITSCHKE B. et al. – Étude des troubles de la glycorégulation dans l'artérite giganto-cellulaire. *La Presse Médicale*, 14(22): 1221-1224, 1985.
46. KLEIN R. G. et al. – Skip lesions in temporal arteritis. *Mayo Clinic Proc.*, 51: 504, 1976.
47. WEINBERGER K. A. – Rheumatoid arthritis masquerading as polymyalgia rheumatica: report of two cases. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 28: 523-524, 1980.
48. BIRD H. A. et al. – An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.*, 38, 5, 434-439, 1979.
49. KNORRING J., SOMER T. – Malignancy in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Scand. J. Rheum.*, 3, 129-135, 1974.
50. MacKENZIE A. M., SCHERBER A. L. – Connective tissue syndromes associated with carcinoma. *Geriatrics*, 18, 745, 1963.
51. SANY J. et al. – Aspects évolutifs de la pseudo-polyarthrite rhizomélique. *Rhumatologie*, 4, 177-184, 1981.
52. FOURNIÉ A. et al. – Maladie de Horton et Polyarthrite Rhumatoïde. *Revue Rhumatisme*, 43(3), 209-212, 1976.
53. BEHN A. R., PERERA, MYLES B. – Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much, for how long? *Ann. Rheum. Dis.*, 42, 374-378, 1983.
54. BIRKHEAD N. C., WAGENER H. P., SHICK R. M. – Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids. *JAMA*, 163: 821-827, 1957.
55. SPIERA H., HEALEY L. A. – Prolonged treatment of temporal arteritis. *Clinical Rheumatology in practice*, 2(4): 164, 1984.
56. HUSTON K. A. et al. – Temporal arteritis. A 25 year epidemiological, clinical and pathological study. *Ann. Int. Med.*, 88, 162-167, 1978.
57. HUSTON K. A., HUNDER G. C. – Giant cell (cranial) arteritis: a clinical review. *Am. Heart J.*, 100: 99-107, 1980.
58. ELLIS M. E., RALSTON S. – The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica giant cell arteritis syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 42, 168-170, 1983.
59. MALLYA R. K., HIND C. R. K., BERRY H., PEPYS M. B. – Serum C- reactive protein in polymyalgia rheumatica. A prospective serial study. *Arthritis and Rheumatism*. 28(4): 383-387, 1985.
60. JONES J. G., HAZLEMAN B. L. – Prognosis of polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.*, 40, 1-5, 1981.



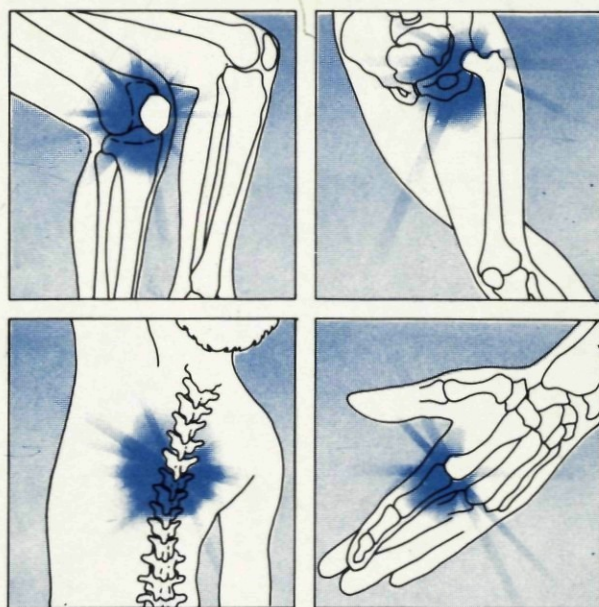
**Arteparon<sup>®</sup>**

MPS LUITPOLD

um novo conceito  
na terapêutica da osteoartrose



# na artrose



sempre uma resposta

eficácia

# <sup>®</sup>VOLTAREN

ANTI-REUMATISMAL

DICLOFENAC

GEIGY

APRESENTAÇÃO:

5 ampolas	P. comp. 244S00	P.V.P. 488S50	10 supositórios a 25 mg.	P. comp. 112S00	P.V.P. 224S00
20 drageias a 50 mg.	P. comp. 300S00	P.V.P. 599S00	12 supositórios a 100 mg.	P. comp. 387S00	P.V.P. 773S00
Retard 30 drageias	P. comp. 784S00	P.V.P. 1.567S50			