

Julho-Setembro 1992



ACTA

REUMATOLÓGICA

PORTUGUESA

Vol. XVII

3

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

NEM TODOS OS AINEs
 ão IGUAIS PARA O CONDRÓCITO.



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

Feldene[®] PIROXICAM[®]

RESPEITA O CONDRÓCITO

PIROXICAM[®]
Feldene IM

O TRATAMENTO DE ATAQUE

RÁPIDO E ENÉRGICO.

PIROXICAM[®]
Feldene 20 Comprimidos
 Dispersíveis

O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

EFICAZ, POTENTE E
 EXCELENTEMENTE
 TOLERADO.

P.V.P.	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.	S.N.S.
7\$00	622\$00	155\$00	155\$40	31\$08

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

Pfizer

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

Para mais informações sobre o produto, nomeadamente as precauções, as contra-indicações e os efeitos secundários, é favor consultar o Modo de Emprego que será enviado a pedido.

Sede: Porto Zemoito, Caixa Seixal e Capital Social: Escudos 850.000.000 e Comarca: Beja, Seixal - Matrícula NR 775



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

VOLUME XVII — TOMO 3

1992 — JULHO-SETEMBRO

N.º 64

Sumário

EDITORIAL

- L'Épaule Douloreuse Chronique
F. Blotman, M. Viana de Queiroz 91

ARTIGOS ORIGINAIS

- O Envolvimento Renal na Artrite Reumatóide
- Estudo Retrospectivo de 530 Casos e Revisão da Literatura
*Fernando Saraiva, J.A. Canas da Silva,
A. C. Nogueira, Jaime Branco,
M. Viana de Queiroz* 95
- L'Épaule du Sujet Âgé
M. Viana de Queiroz 115

CASO CLÍNICO

- Anemia Imuno-Hemolítica no Lupus Eritematoso Sistémico.
Tratamento com Imunoglobulina Endovenosa
*R. André Santos, J. C. Romeu,
J.C. Teixeira da Costa, P. Coelho, A. Malcata,
J. Canas da Silva, M. Viana de Queiroz* 125

ENSAIOS CLÍNICOS

- Piroxican no Tratamento
das Agudizações da Espondilartrose Lombar
M. Viana de Queiroz 143

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

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

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

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

Esta publicação é subsidiada por:
Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica
Instituto Nacional de Investigação Científica

Sommaire

EDITORIAL	
— L'Épaule Douloureuse Chronique <i>F. Blotman, M. Viana de Queiroz</i>	91
MEMOIRES ORIGINAUX	
— Le Rein dans la Polyartrite Rhumatoïde - Étude Retrospective de 530 Cas Cliniques et Revision de la Litterature <i>Fernando Saraiva, J.A. Canas da Silva, A. C. Nogueira, Jaime Branco, M. Viana de Queiroz</i>	95
— L'Épaule du Sujet Âgè <i>M. Viana de Queiroz</i>	115
CAS CLINIQUE	
— L'anémie Imunohémolitique du Lupus Eritemateuse Systémique. Therapeutique avec Imunoglobuline Intravenueuse. <i>R. André Santos, J. C. Romeu, J.C. Teixeira da Costa, P. Coelho, A. Malcata, J. Canas da Silva, M. Viana de Queiroz</i>	125
ESSAI CLINIQUE	
— Piroxican dans le lumbago <i>M. Viana de Queiroz</i>	143

Contents

FOREWORD	
— Chronic Shoulder Pain <i>F. Blotman, M. Viana de Queiroz</i>	91
ORIGINAL PAPERS	
— Renal Disease in Rheumatoid Arthritides - Retrospective Study of 530 Patients and Revision of Literature <i>Fernando Saraiva, J.A. Canas da Silva, A. C. Nogueira, Jaime Branco, M. Viana de Queiroz</i>	95
— Shoulder Pain in the Elderly <i>M. Viana de Queiroz</i>	115
CAS CLINIQUE	
— Hemolytic Anemia in Systemic Lupus Erythematosus Intreavenous Immunoglobulin Treatment <i>R. André Santos, J.C. Romeu, J.C. Teixeira da Costa, P. Coelho, A. Malcata, J. Canas da Silva, M. Viana de Queiroz</i>	125
CLINICAL TRIAL	
— Piroxican in Acute Low Back Pain <i>M. Viana de Queiroz</i>	143

FICHA TÉCNICA:

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

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J. F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J.A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.^a Cristina Catita e Mário Bexiga.

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

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

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

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

Número avulso: 280\$00; US\$5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

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

EDITORIAL

L'ÉPAULE DOULOUREUSE CHRONIQUE

F. BLOTMAN (Montpellier), M.-F. KAHN (Paris),
M. VIANA DE QUEIROZ (Lisbonne, Portugal)

Le complexe de l'épaule fait intervenir trois articulations proprement dites (gléno-humérale, acromio — et sterno-claviculaires) et un espace de glissement scapulo-thoracique. Les surfaces articulaires de raccordement entre les pièces osseuses sont éminemment discordantes, ce qui permet une grande mobilité, mais au détriment de la stabilité. La stabilité de l'épaule est assurée par un grand nombre de muscles (19 au total), agissant sous la forme de 25 couples de rotation qui assurent le centrage articulaire permanent au cours du mouvement.

Ainsi, à la différence de la hanche, articulation portante et concordante, où la pathologie dégénérative concerne surtout les surfaces cartilagineuses, à l'épaule, articulation suspendue et discordante, la pathologie dégénérative touche surtout les structures périarticulaires (capsules, ligaments, tendons et muscles). Cette pathologie dégénérative commune des structures périarticulaires de l'épaule a été regroupée par Duplay en 1872 sous le terme générique de "périarthrite scapulo-humérale".

LES 4 MAUX DE L'ÉPAULE

Le démembrement des périarthrites scapulo-humérales a été réalisé en 1964 par de Sèze et collaborateurs qui ont individualisé quatre tableaux cliniques correspondant à la classique "épaule en 4 maux":

— **l'épaule bloquée ou gelée** par rétraction, d'origine neurotrophique de la capsule articulaire de l'épaule;

— **l'épaule douloureuse aigue hyperalgique** liée à une bursite aigue microcristalline de la bourse séreuse sous acromiodeltoïdienne, compliquant une calcification péri-articulaire; laquelle peut être le témoin de la dégénérescence du tendon qui appelle le dépôt calcique ou entrer dans le cadre d'une maladie plus diffuse: la maladie des calcifications tendineuses multiples de Welfing reprise par Amor sous le terme de rhumatisme à hydroxyapatite;

— **l'épaule douloureuse simple** par tendinopathie de la coiffe des rotateurs (sus et sous épineux, sous scapulaire) et/ ou de la longue portion du biceps;

— **l'épaule impotente pseudo-paralytique** par rupture étendue, d'origine trophique, de la coiffe des rotateurs.

Le mérite de Neer, en 1972, est d'avoir regroupé les deux derniers tableaux cliniques et d'avoir montré qu'il s'agissait en fait de deux stades évolutifs différents d'un même conflit entre la coiffe des rotateurs et la voûte acromio-coracoïdienne et d'avoir précisé le siège exact du conflit: bord antéro-inférieur de l'acromion et ligament coraco-acromial. Le concept "d'impingement syndrome" de Neer fait donc intervenir une prédisposition anatomique (défilé étroit entre le trochiter et la voûte acromio-coracoïdienne et vascularisation précaire des tendons du sus épineux et du long biceps) sur laquelle les sollicitations mécaniques excessives, professionnelles ou sportives, vont être responsables d'une tendinopathie de surcharge mécanique qui va évoluer vers la dégénérescence puis la rupture du tendon.

L'ÉPAULE DOULOUREUSE CHRONIQUE

Le tableau clinique réalisé est celui d'une épaule douloureuse et impotente sans qu'il existe toutefois de parallélisme anatomo-clinique. Au début, la symptomatologie apparaît à l'occasion d'un surmenage scapulaire. L'aspect clinique caractéristique est celui d'un accrochage douloureux que l'on tente de reproduire par l'examen (manoeuvre de Neer).

Le conflit est aggravé par la rotation interne qui réduit le défilé sous-acromial (signe de Hawkins). D'autres manoeuvres cherchent à préciser la topographie exacte du conflit: sus épineux (manoeuvre de Jobé; sous-épineux (manoeuvre de Patte); long biceps (palm-up test).

Le conflit peut siéger en avant, entre la tête humérale et l'apophyse coracoïde (Gerber). Cette notion de conflit antérieur est à l'heure actuelle remise en cause. Les radiographies standard ont surtout pour intérêt d'éliminer une autre cause de douleur chronique de l'épaule (arthrite, arthrose, nécrose, etc.). Dans le conflit sous-acromial, elles sont le plus souvent normales. Elles peuvent montrer une calcification tendineuse qui n'est que le témoin de la dégénérescence du tendon.

Lorsque la coiffe est rompue, on peut voir une ascension de la tête humérale, soit permanente, soit seulement lors de la manoeuvre de Leclerc d'abduction contrariée. Au stade ultime, apparaît une néoarthrose acromio-trochitérienne (cuff tear arthropathy de Neer).

L'imagerie a pour objectif d'apprécier l'état de la coiffe. Elle est mise en oeuvre lorsque l'on a une arrière-pensée chirurgicale. Elle fait appel à l'échographie, l'arthrographie couplée ou non au scanner et à l'IRM.

L'intérêt essentiel du concept d'impingement syndrome de Neer est de déboucher sur des possibilités thérapeutiques visant à réduire le conflit.

LES TRAITEMENTS

Sur le plan médical, rééducation en recentrage dynamique de la tête humérale par utilisation des abaisseurs longs (grand pectoral et grand dorsal) associée à toutes les techniques antalgiques: médicamenteuses, infiltrations cortisoniques et thérapeutiques physiques.

Sur le plan chirurgical, acromioplastie de Neer associée ou non à un geste de réparation de la coiffe. Ce dernier est plus ou moins facile en fonction de l'étendue de la brèche. Dans certains cas, la suture simple est possible. Ailleurs, il faut faire appel à des plasties locales. Diverses techniques sont proposées faisant intervenir soit des lambeaux musculaires locorégionaux, soit des tendons prothétiques. L'acromioplastie peut être réalisée à ciel ouvert ou par voie arthroscopique. Le traitement chirurgical n'est proposé qu'en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit pendant une période suffisamment prolongée.

La rééducation post-opératoire est au moins aussi importante que l'intervention elle-même. C'est dans cette phase de prise en charge post-opératoire que la place de l'appareillage est la plus importante. L'évaluation des résultats de la thérapeutique, tant médicale que chirurgicale, doit faire appel à l'utilisation d'un score chiffré. Divers scores ont été proposés. Certains sont plus adaptés aux épaules "médicales", d'autres à l'évaluation fonctionnelle post-opératoire.

Chez le sportif, le conflit sous-acromial n'est pas la seule cause d'épaule douloureuse chronique. L'épaule instable est également un motif fréquent de consultation. L'attitude thérapeutique est alors totalement différente.

O ENVOLVIMENTO RENAL NA ARTRITE REUMATÓIDE — ESTUDO RETROSPECTIVO DE 530 CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

FERNANDO SARAIVA*, J.A. CANAS DA SILVA**, A.C. NOGUEIRA***, JAJME BRANCO****, M. VIANA DE QUEIROZ+

RESUMO

Os autores estudaram retrospectivamente 530 doentes com Artrite Reumatóide (AR) clássica ou definida. Destes, 96 (18,1%), apresentavam algum tipo de envolvimento renal. Proteinúria em 60 doentes (62,5% dos casos) e leucocitúria em 41 doentes (42,7% dos casos), foram as anomalias mais frequentemente encontradas. Os 14 doentes em que o envolvimento renal levou à realização de biópsia, tinham feito terapêutica com sais de ouro (SO) e/ou D-penicilamina (DPL). Nestes, a amiloidose e a glomerulonefrite, foram igualmente importantes como alterações anatómo-patológicas.

Todos os 96 doentes com envolvimento renal, haviam sido submetidos a tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e/ou fármacos imunomoduladores potencialmente nefrotóxicos.

Comparando os dois grupos de doentes, com e sem envolvimento renal, no que diz respeito à idade, sexo, tempo de duração da AR, sero-positividade para os factores reumatóides IgM e terapêuticas efectuadas, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, excepto no que concerne ao número de doentes submetidos a medicações imunomoduladoras potencial-

* Interno do Complementar de Reumatologia do H.S.M.

** Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Interna do Complementar de Nefrologia do H.S.M.

**** Interno com o grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia

+ Professor de Reumatologia da F.M.L. e Chefe de Serviço de Reumatologia do H.S.M.

mente nefrotóxicas, proporcionalmente mais elevado no grupo com AR e envolvimento renal ($p < 0.005$).

Em conclusão, podemos afirmar que a doença renal, em cuja etiopatogenia as terapêuticas parecem ter um papel contributivo, é um problema comum na AR.

Alguns autores têm notado correlação entre o decréscimo da função renal e a duração e gravidade da AR, a presença de nódulos e a positividade dos factores reumatóides IgM (1). Estas observações levaram à sugestão de que a nefropatia pudesse ser uma manifestação da conectivite.

Esta tese, defendida por uns, é rejeitada por outros, que atribuem o envolvimento renal exclusivamente à iatrogenia, havendo ainda quem credite ao terreno disimunitário da AR, um papel no despoletar da nefropatia, depois tornada manifesta pela acção concomitante dos fármacos (2,3,4). Por certo, tem-se que a infiltração renal por substância amilóide, as reacções adversas dos medicamentos e, nalguns casos, a vasculite reumatóide (2), são responsáveis pela nefropatia da AR, a qual, consoante as séries, afecta entre 7% (5) e 52% (6) de todos os doentes reumatóides.

Ainda que a nefropatia na AR seja frequentemente reversível (3,7) a insuficiência renal é a causa de óbito de 13% (8) a 45% (9) dos doentes com esta conectivite.

Sendo a infecção, a amiloidose e a iatrogenia as principais causas de morte na AR (3) e conhecendo-se a repercussão das duas últimas, quando não também da primeira, na função renal, compreende-se a importância da nefropatia nesta doença.

Tendo como universo, a população de doentes com AR da Consulta de Reumatologia do hospital de Santa Maria, o presente estudo destinou-se, por um lado, a precisar a prevalência e tipo de alterações renais existentes na referida população e por outro lado, a comparar, sob o ponto de vista clínico-laboratorial, dois grupos de doentes, com e sem envolvimento renal.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudámos retrospectivamente 530 doentes com AR clássica ou definida, segundo os critérios da A.R.A. (10), seguidos nos últimos 13 anos na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

Desta população seleccionámos os doentes com envolvimento renal, definido através das seguintes alterações, verificadas duas ou mais vezes: proteinúria maior ou igual a 0.3g/dl em amostras isoladas de urina, ou proteinúria superior a 0,5g na urina das 24 horas; leucocitúria ou hematúria, definidas, respectivamente, por mais de 5 glóbulos brancos ou 5 glóbulos vermelhos/campo, no sedimento urinário; creatininemia superior a 1,5mg/dl; depuração da creatinina inferior ou igual a 50ml/mn.

Devido à escassez de registos, a presença de isostenúria não pôde ser considerada como critério de lesão renal. Foram excluídos doentes com:

- infecção ou obstrução do tracto urinário
- doença renal prévia à AR;

VIARTRIL-S[®]

Sulfato de Glucosamina



Deter a Artrose Proteger a Articulação

A glucosamina é o componente principal do VIARTRIL-S. Esta substância tem actividade metabólica artrotrófica, estimulando o metabolismo anabólico dos tecidos osteocartilágneos e melhora as propriedades lubrificantes do líquido sinovial. O VIARTRIL-S possui uma eficácia particular em todas as formas de doenças osteoarticulares degenerativas, como a artrose e a osteoartrite, tanto subaguda como crónica. O VIARTRIL-S proporciona um tratamento causal (e não sintomático) e os seus efeitos terapêuticos só se podem apreciar depois de uma semana após o seu início; assim, em casos de dor intensa, aconselha-se a associação de um medicamento anti-inflamatório, durante os primeiros dias da administração. **INDICAÇÕES:** Todas as formas de doença osteoarticular degenerativa. **POSOLOGIA MÉDIA:** A) quando a sintomatologia artrósica é leve ou moderada: 2 cápsulas de VIARTRIL-S duas vezes por dia, durante um mínimo de seis semanas. B) quando a sintomatologia artrósica é grave: **Terapêutica inicial:** recomenda-se um tratamento inicial de 8 semanas, segundo o esquema seguinte: 1. Uma ampola diária de VIARTRIL-S injectável por via intramuscular + 2 cápsulas de VIARTRIL-S duas vezes por dia, durante as primeiras duas semanas; seguir com uma terapêutica de manutenção com 2 cápsulas duas vezes por dia, durante seis semanas. 2. Em caso de contra-indicação da via parentérica, efectuar o tratamento com 2 cápsulas três vezes por dia, durante um período de mais de oito semanas. **Terapêutica de manutenção:** continuar durante 3-4 meses administrando 2 cápsulas duas vezes por dia, quinze minutos antes das refeições. O VIARTRIL-S oral pode ser utilizado em tratamentos de longa duração, visto não provocar quaisquer perturbações gástricas. O tratamento pode repetir-se de 6 em 6 meses. Este esquema posológico pode ser modificado segundo prescrição médica. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Não se conhecem contra-indicações para a glucosamina. A forma injectável, devido ao seu teor de lidocaína, deve ser utilizada com prudência nos doentes com perturbações cardíacas de condução e na descompensação cardíaca aguda e está contra-indicada nos doentes com hipersensibilidade à lidocaína. **EFEITOS COLATERAIS:** Não se conhecem efeitos colaterais provocados pela glucosamina. A forma injectável, devido ao seu teor de lidocaína, pode por vezes provocar náuseas e muito raramente também vómitos. **PRECAUÇÕES:** Deve evitar-se o emprego de ampolas nos primeiros meses de gravidez. **MODO DE APLICAÇÃO:** Antes do uso injectável, aspirar na mesma seringa o conteúdo da ampola A (amarela) que contém Sulfato de Glucosamina e Lidocaína, e o da ampola B (incolore) que contém a solução tampão diluente. Este medicamento contém lactose.

MEDICAMENTO	DENOMINAÇÃO COMUM	APRESENTAÇÕES	(P. V. P.) (Esc.)	C. M. T. D. (Esc.)			COMPAR-TICIPAÇÃO
				Total	Estado	Utente	
VIARTRIL-S	SULFATO DE GLUCOSAMINA	250 mg - 20 Cápsulas	857	171	137	34	80 %
		220 mg - 60 Cápsulas	2.088	139	111	28	
		5 Amp.	1.229	123	98	25	
		DUO - 5 Amp. + 5 Amp. + 20 Cáps.	2.024	202	162	40	

— patologia sistémica concomitante estranha à AR, passível de envolvimento renal.

Não foram excluídos os doentes com Síndrome de Sjogren associado à AR, uma vez que em estudo anterior incidindo na mesma população, não detectámos diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao envolvimento renal, entre os doentes com AR e síndrome de Sjogren secundário e os doentes com AR sem esta associação (11).

O material, colhido por biópsia renal percutânea, efectuada em 14 doentes, foi examinado a microscopia óptica, utilizando-se colorações com hematoxilina-eosina, PAS, tricrómio, prata (Marinozy) e vermelho do Congo (luz polarizada); microscopia de imunofluorescência, usando-se anti-corpos anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-cadeias Kapa, anti-cadeias lambda, anti-C3 e anti-C4; microscopia electrónica, sempre que necessário.

Foram revistos os processos de todos os doentes. Para cada um, registámos a idade, o sexo, o tempo de evolução da doença, a presença de factores reumatóides, as terapêuticas efectuadas e as alterações da função renal. Considerámos como terapêuticas imunomoduladoras potencialmente nefrotóxicas, os tratamentos com SO ou DPL. Nenhum dos doentes foi medicado com ciclosporina.

Na análise estatística dos resultados, utilizámos o método do chi quadrado, com a correcção de Yates e o teste z, quando indicados. Foram considerados significativos, os valores de p menores que 0,05.

RESULTADOS

Dos 530 doentes estudados, 96 (18,1%), apresentavam alterações da função renal, tendo nestes a AR uma duração média de 11,61 + 9,61 anos. Oitenta e três (86,5%) eram do sexo feminino e 13 (13,5%), do sexo masculino. Oitenta doentes (83,3%), eram sero-positivos para os factores reumatóides IgM no soro e 16 (16,6%), sero-negativos.

A idade média dos doentes com envolvimento renal era de 52,83 + 12,26 anos.

No quadro I, registam-se as anomalias da função renal detectadas.

Na maioria dos doentes as anomalias da função renal reverteram, geralmente após suspensão da terapêutica anti-inflamatória ou imunomoduladora.

Todavia, 14 doentes (14,6%), foram submetidos a biópsia renal devido à persistência das referidas anomalias.

No Quadro II registam-se os diagnósticos anatomo-patológicos efectuados.

No Quadro III, registam-se as alterações da função renal observadas nos doentes submetidos a biópsia renal.

Todos os doentes em que se efectuou biópsia renal, já tinham sido medicados com SO e/ou DPL e, à excepção de 2, designadamente o doente com GNMP e um doente com AM, faziam regularmente AINE.

Dos doentes com envolvimento renal, 11 (11,45%), nunca tinham feito qualquer terapêutica de fundo potencialmente nefrotóxica (TFPN). Neste sub-grupo, detectámos as alterações constantes do Quadro IV.

QUADRO I

Anomalias da função renal (n = 96)

	n	%
Proteinúria	60	62,5 (11,3)*
Leucocitúria	41	42,7 (7,7)
Hematúria	27	28,1 (5)
Insuf. Renal	23	24 (4,3)
Síndrome Nefrótico	10	10,4 (1,8)
Cilindrúria	8	8,3 (1,5)

(* Entre parêntesis, pode-se ler as percentagens relativas à população original de 530 doentes).

QUADRO II

Diagnósticos anatomo-patológicos
Biópsias (n = 14)

	n	%
Amiloidose	8	57,1
Nefrite intersticial crónica	3	21,4
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	3	21,4
Glomerulonefrite membranosa	1	7,1
Glomerul. membranoproliferativa	1	7,1

Cinco doentes nunca tinham feito AINE. No Quadro V, registam-se as alterações verificadas neste sub-grupo de doentes.

Nenhum dos doentes estava isento, em simultâneo, da toma de AINE e de TFPN.

Comparando os dois grupos de doentes, com e sem envolvimento renal, no que diz respeito à idade, sexo, duração da AR, sero-positividade para os factores reumatóides IgM e terapêuticas efectuadas, não encontramos diferenças estatisticamente significativas, excepto no que concerne o número de doentes submetidos a TFPN, proporcionalmente mais elevado no grupo com AR e envolvimento renal ($p < 0,005$) (Quadro VI).

DISCUSSÃO

A frequência do envolvimento renal no nosso estudo, 18,1%, não se afasta

QUADRO III

Alterações da função renal nos doentes com biópsia renal

n	DHP	PNN	SN	LC	HM	IR
1	AM		+	+		+
2	AM		+			+
3	AM		+			+
4	AM		+			+
5	AM		+			+
6	AM					
	NIC		+	+		
	GNPM					
7	AM		+			
8	AM	+				
9	NIC			+		+
10	NIC	+		+	+	
11	GNPM	+			+	
12	GNPM	+			+	
13	GNM	+		+		
14	GNMP	+			+	

Legenda:

- n — N.º de ordem dos doentes
- DHP — Diagnóstico histo-patológico
- PNN — Proteinúria não — nefrótica
- SN — Síndrome nefrótico
- LC — Leucocitúria
- HM — Hematúria
- IR — Insuficiência Renal
- AM — Amiloidose
- NIC — Nefrite intersticial crónica
- GNPM — Glomerulonefrite proliferativa mesangial
- GNM — Glomerulonefrite membranosa
- GNMP — Glomerulonefrite membrano-proliferativa

QUADRO IV

Alterações da função renal nos doentes sem TFPN (n = 11)

	n	%
Insuficiência renal	5	45,4
Proteinúria	4	36,3
Leucocitúria	2	18,1
Cilindrúria	2	18,1
Hematúria	1	9
Síndrome nefrótico	1	9

QUADRO V

Alterações renais nos doentes sem AINE (n = 5)

	n	%
Proteinúria	4	80
Hematúria	2	40
Leucocitúria	2	40
Insuficiência renal	2	40
Cilindrúria	1	20
Amiloidose	1	20
Glomerulonefrite membranoprolif.	1	20

QUADRO VI

Comparação dos doentes com e sem envolvimento renal (ER)

	AR c/ ER	AR s/ ER	Sign. Estat.
Idade média (anos)	52,83 ± 12,26	52,73 ± 13,91	NS
Sexos (mulh./homens)	83 (86,5%)/ 13 (13,5%)	341 (78,6%)/93 (21,4%)	NS
Duração da AR (anos)	11,61 ± 9,61	10,36 ± 9,82	NS
Fact. Reumat. no soro (posit./neg.)	80 (83,3%)/ 16 (16,7%)	305 (73,5%)/ 110 (26,5%)	NS
Terapêutica c/sem AINE	91 (94,8%)/ 5 (5,2%)	414 (97,2%)/ 12 (2,8%)	NS
Medicação c/sem TFPN	85 (88,5%)/ 11 (11,5%)	293 (73,3%)/ 107 (26,7%)	p < 0,005

muito da média da literatura que, segundo Dormoy (5), é de 26,23% nos doentes com AR.

No que diz respeito à insuficiência renal, a percentagem por nós encontrada — 4,3% do total de doentes com AR e 24% nos doentes com AR e envolvimento renal, parece corresponder a um valor intermédio nas percentagens mencionadas por outros autores (2,3).

Cabe aqui referir que nos doentes com AR, bem como em outras doenças reumáticas crónicas, os valores da creatinina sérica são inferiores aos da restante população da mesma idade e sexo. Isto deve-se, provavelmente, a

uma menor produção de creatinina pelas massas musculares atroficas dos doentes reumatóides. Assim, pode haver uma depuração da creatinina significativamente diminuída, sem que a creatinina esteja aumentada (12).

No contorno desta dificuldade na avaliação da função renal em doentes com AR, podemos-nos socorrer dos níveis séricos e urinários da N-acetil-beta-glucosaminidase e da beta-2-microglobulina (13).

Na patogénese da azotemia em doentes reumatóides, estão frequentemente implicados os AINE e, mais recentemente, também um novo agente usado no tratamento da AR, a ciclosporina.

A azotemia é a complicação renal mais comum dos AINE e crê-se que na sua patogénese esteja implicado um efeito tóxico directo, no túbulo renal, combinado com a acção isquemiante da inibição prostaglandínica (14).

Não obstante haver geralmente uma reversão completa da retenção azotada 24 a 72 horas após a suspensão dos AINE, a continuação do tratamento neste contexto, pode precipitar uma insuficiência renal aguda. Nestes casos, é preferível substituir os AINE por corticosteróides em baixa dosagem.

Além de inibirem a glucose 6 fosfato desidrogenase, que protege os tecidos das lesões oxidativas (15), os AINE inibem também a prostaglandina-sintetase, diminuindo assim a produção das prostaglandinas (PG) D2, E2 e I2 (prostaciclina, principal PG sintetizada nos glomérulos humanos), que são substâncias vasodilatadoras (aumentam o fluxo sanguíneo renal, o volume urinário e a excreção de Na). Desta forma, a inibição prostaglandínica, conduz a uma diminuição da filtração glomerular e à isquémia (15,16,17).

Consequentemente, origina um aumento de reabsorção de Na, Cl e H₂O no túbulo renal, com diminuição do volume urinário (em parte também por libertação de hormona anti-diurética, normalmente bloqueada pela PGE₂).

Na patogénese da hipercalemia associada aos AINE, pensa-se poder estar implicada, pelo menos em parte, a inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona, mediada pela queda da concentração prostaglandínica, com consequente retenção de K (16).

Se por um lado, mesmo em pessoas saudáveis, a indometacina promove a retenção de Na e H₂O, aumenta a pressão arterial e bloqueia o efeito hipotensor e natriurético do furosemido, bem como a acção anti-hipertensiva do captopril (que em parte parece actuar induzindo a libertação da PG), também é verdade que aquele AINE e a fenilbutazona, ao diminuírem o filtrado glomerular 10 a 35% em doentes com síndrome nefrótico, reduzem a proteinúria até 55% (16). Este efeito dos AINE, tem aplicação terapêutica em casos seleccionados de síndrome nefrótico.

Deve ser salientado, que em humanos euvolémicos saudáveis, as PG desempenham um pequeno papel no controlo da função renal e, consequentemente, os inibidores destas substâncias, não exercem efeito consistente sobre aquela. Mas sob stress, isquémia ou alterações da hemodinâmica, a produção de PG aumenta e desempenha um papel protector, auto-regulado (14).

Consideram-se grupos em risco de desenvolverem alterações renais sob AINE, os doentes com: insuficiência renal prévia, lupus eritematoso sistémico, insuficiência cardíaca congestiva ou doença cardiovascular aterosclerótica, doentes com contração do volume extra-celular (diuréticos) e os idosos. Nos

gerontes, a redução da depuração e da excreção renal, a diminuição da ligação da droga às proteínas plasmáticas (com conseqüente acréscimo da sua fracção livre) e o aumento da sensibilidade tecidual ao fármaco, têm sido descritos como possíveis explicações para a maior susceptibilidade deste grupo etário aos efeitos adversos dos AINE no rim (14). Todavia, qualquer doente pode desenvolver, por idiossincrasia, uma reacção adversa deste tipo.

De facto, as PG inibem a função das células T. Assim, os AINE, ao contrariarem esta acção, libertam a produção de linfocinas, promovendo, paradoxalmente, uma reacção inflamatória admitida como responsável pelas glomerulonefrites e nefrites intersticiais agudas auto-mediadas (16).

Numa revisão extensa da literatura efectuada por Cramichael (16), os AINE foram incriminados por 335 alterações renais, em 274 doentes, contando-se entre aquelas, as seguintes: necrose papilar, nefrite/fibrose intersticial, glomerulonefrite focal/mesangial, síndrome nefrótico (a maioria acompanha-se de nefrite intersticial), insuficiência renal, necrose tubular aguda, glomerulite aguda e vasculite. Algumas destas alterações são devidas, presumivelmente, a reacções de hipersensibilidade (15).

De entre os AINE, o fenoprofeno parece ser o mais nefrotóxico e o sulindac o menos. Este, porque é metabolizado no fígado e o seu metabolito activo não aparece na urina, não inibe as PG renais, razão porque poupa mais o rim que os outros AINE, embora também possa ser incriminado em lesões renais imuno-mediadas. (16)

Em geral, a preferência pelos AINE de semi-vida curta (porque induzem uma inibição prostaglandínica menos prolongada), quando se tem em atenção os efeitos adversos gastro-intestinais destas drogas, deverá ser mantida, pela mesma razão, na prevenção dos seus efeitos renais (18).

A proteinúria foi detectada no nosso estudo, em 11,3% da população global de doentes com AR e em 62,5% do grupo de doentes com AR e envolvimento renal. Estes valores são idênticos aos apontados por outros, que dizem atingir aquela entre 7 e 45% dos doentes com AR (4).

O síndrome nefrótico (SN), que afecta cerca de 3% das AR (3), no nosso estudo ocorreu, respectivamente, em 1,8% e em 10,4% da população global de artrites reumatóides e do grupo de doentes com AR e envolvimento renal, estando estes valores também de acordo com outros mencionados na literatura. (3)

A nefropatia ocorre, em qualquer idade e nos dois sexos, em 2 a 20% das artrites reumatóides sob SO ou DPL e o SN em 16 a 70% dos doentes da anterior população (19), havendo quem atribua à crisoterapia, a responsabilidade de duplicação do risco de nefropatia nesta conectivite (3).

Dois a 10% das AR sob SO, desenvolvem proteinúria (3,7,20,21) que em 10 a 30% dos casos, atinge a faixa nefrótica (21), o que corresponde a 1 a 2% das AR sob SO (7).

Uma diminuição estável da função renal, mesmo se moderada a grave, não está associada a um risco acrescido de reacções adversas aos SO ou à DPL e não constitui uma contra-indicação para iniciar o tratamento com estas drogas. Já uma proteinúria prévia à administração destes fármacos, requer uma investigação detalhada e é uma contra-indicação para a terapêutica com eles (21).

É aceite pela maioria dos autores que os haplotipos B8 e DR3, susceptibilizam para a lesão renal os doentes reumatóides sob SO ou DPL, aumentando em 32 vezes, segundo alguns autores, o risco de glomerulonefrite membranosa, (GNM), nos doentes tratados com a primeira daquelas drogas (21,22).

Por outro lado, a proteinúria nas AR sob aquelas drogas, seria rara na ausência daqueles antígenos. Mas para Hall (23), a presença daqueles haplotipos ou a comprovação de uma baixa capacidade de sulfoxidação da carbocisteína oral, não têm poder predictivo suficiente para o uso clínico e não dispensa o emprego destas drogas na AR agressiva, até que se determine a eficácia e os eventuais efeitos adversos em cada doente.

No que diz respeito à crisoterapia, há uma grande variabilidade na duração do tratamento até ao aparecimento da proteinúria — de 2 semanas a 6 anos (embora a maioria dos casos ocorra no 1.º ano de tratamento) — e na dose cumulativa de ouro — 10mg a 6g — mas não há qualquer correlação entre esta e a gravidade ou duração da proteinúria (20,21). Proteinúria tem ocorrido com todas as preparações parentéricas de SO (tiomalato, tiossulfato, tiogluco-se) e também com a auranofina, embora com esta pareça ser menos frequente (3,21,24).

Não se têm encontrado diferenças entre o pico, nível médio sérico de ouro, ou excreção deste, entre doentes com e sem proteinúria, tratados com SO.

A DPL, na AR, origina proteinúria em 8 a 30% dos doentes (3,21) e SN em 5 a 10% (7) ou 16-17% (21) dos casos, consoante os autores. A máxima incidência de proteinúria com a DPL, ocorre nos segundos seis meses de tratamento (7,21,23). No nosso estudo, só 2% dos doentes a apresentam nos primeiros seis meses e apenas 5 a 6% a registam após o primeiro ano de terapêutica, mas pode ocorrer em qualquer altura, entre 6 semanas e 5 anos, após o início da medicação (23,25,26). A incidência e gravidade da proteinúria, é semelhante nos doentes a receberem 600 a 750mg/dia ou 1000 a 1500mg/dia de DPL, sendo menos comum naqueles que tomam doses inferiores a 500mg diários, afectando, segundo Hall, (21), apenas 4,2% dos doentes nestas condições.

Quando o tratamento com SO ou DPL é interrompido, a proteinúria pode persistir, ou aumentar, nos primeiros dois meses, antes de diminuir gradualmente e desaparecer completamente, na maioria dos casos (21). De facto, 80% das proteinúrias induzidas pelos SO, resolvem totalmente após 6 meses a 2 anos (21). No caso da DPL, a proteinúria diminui para menos de 2g/dia ao fim de 4-6 meses e para valores inferiores a 0,5g/dia em 12 meses, em mais de 85% dos doentes (21).

A função renal, medida pela depuração da creatinina, é geralmente normal, mas pode estar moderadamente diminuída, especialmente se a proteinúria for grave, melhorando com esta. Nestes casos, biópsias renais realizadas 1 a 3 anos após a interrupção dos SO e 1 ano após a suspensão da DPL, mostraram glomérulos normais à microscopia óptica e quantidades decrescentes ou ausência de imunoglobulinas ou C3 na microscopia de imunofluorescência (21).

Proteinúria persistente (0,5 a 11,8g/dia), tem sido observada em 20% dos doentes após tratamento com SO e em 12 a 14% dos doentes após terapêutica com DPL, ao fim de 1 a 3 anos (21). Nalguns raros casos, uma diminuição moderada a grave da função renal tem sido observada. Todavia, estudos

prospectivos a longo prazo, efectuados por Hall e Fothergill (20) e por Hall e Jawad (23), mostraram respectivamente, que após um "follow-up" de 60 meses (em média), em 21 doentes reumatóides que desenvolveram proteinúria com SO e ao cabo de 74 meses (em média), em 33 doentes com AR em que a DPL desencadeou proteinúria, esta desapareceu em todos os doentes do 1.º grupo ao fim de 39 meses (em média, 11 meses) e em todos os doentes do 2.º grupo ao cabo de 21 meses (em média, 8 meses). Em qualquer dos grupos, as medições iniciais e finais da depuração da creatinina não mostraram diferenças significativas, nenhum doente necessitou de tratamento por insuficiência renal ou faleceu devido a ela e a terapêutica com corticosteróides, foi sempre desnecessária, concluindo-se assim pelo bom prognóstico da nefropatia induzida pelos SO e DPL.

Medicar com DPL, doentes que tiveram previamente nefropatia com os SO, provoca proteinúria em 17 a 83% dos casos, sucedendo o mesmo a 3 a 21% dos doentes que toleraram anteriormente os SO (19,27,28,29,30,31).

Re-instituir o tratamento num doente que tenha tido proteinúria iatrogénica, é possível sem que haja recorrências, particularmente com a DPL (19,21). Mas após recuperação da nefropatia dos SO, subsequente tratamento com esta droga, conduz frequentemente a recorrências da proteinúria, em percentagens variáveis. Em qualquer dos casos, deve respeitar-se um período de pelo menos 3 meses após o desaparecimento daquela, e desde que a depuração da creatinina esteja normal ou estável. Todavia, só o fazer se outras drogas não forem eficazes ou toleradas, e se a AR estiver em fase activa. Então, deve-se re-iniciar o medicamento, numa dose baixa, sob controlo pelo menos mensal, da função renal e proteinúria, e aumentar muito lentamente a posologia até se conseguir uma resposta clínica favorável.

Como norma geral, deve reter-se que uma eventual retoma do tratamento após episódio de proteinúria confirmado (duas determinações), não parece aconselhável (3). No entanto, por vezes basta diminuir a dose do medicamento para a proteinúria desaparecer e por vezes ela desaparece, mesmo continuando o tratamento (3,19,27,28). Além disso, num estudo levado a cabo por Hall e Tighe (19), 21 doentes que desenvolveram proteinúria sob SO ou DPL, continuaram as respectivas terapêuticas apesar daquela, por um período que variou entre 2 a 11 meses. Durante 6 anos (em média), avaliou-se, seriadamente, a depuração da creatinina inicial e final ou duração da proteinúria, entre aquele grupo de doentes e outro, também sob SO ou DPL e que suspendeu o medicamento tão logo surgiu a proteinúria.

Uma vez que existem várias alternativas terapêuticas não-nefrotóxicas — salazopirina, anti-palúdicos de síntese, corticosteróides, citotóxicos — que podem ser instituídas de imediato, sem esperar pela resolução da proteinúria, pensamos, aliás como Hall e Tighe, que prolongar-se o tratamento com SO ou DPL na presença da proteinúria, raramente estará indicado.

Durante o tratamento com SO ou DPL, recomenda-se a realização de análises de tipo II a intervalos mensais, para pesquisa de proteinúria, podendo prosseguir-se a terapêutica se a urina contém menos de 300mg/l, de proteínas. Caso contrário, deve pedir-se proteinúria das 24 horas, depuração da creatinina e urocultura, para excluir infecção. Na opinião de Hall (23), só será neces-

sário realizar-se biópsia renal após suspensão dos SO ou DPL, se surgir alguma das seguintes situações:

- proteinúria nefrótica persiste por mais de 1 ano
- proteinúria menos grave prolongando-se por mais de 2 anos
- função renal apreciavelmente alterada
- suspeita de que outra patologia está presente (por exemplo, amiloidose).

Outros autores aconselham biópsia renal, desde que a proteinúria das 24 horas seja confirmadamente igual ou superior a 500mg, na ausência de infecção.

No que diz respeito ao tratamento da nefropatia dos SO ou DPL, a maioria dos autores recomenda uma abordagem o mais conservadora possível. O SN pode ser controlado com dieta hiperproteica e hipossalina e com diuréticos e os esteróides são desnecessários, excepto no caso da proteinúria massiva (mais de 20g/dia), com hipovolémia grave, estando então indicada terapêutica com 3 ou 4 pulsos de 0,5 a 1g de metilpredisolona, em dias alternados, seguindo-se um curto período de prednisolona a 60mg/dia, diminuindo para 10mg diários no intervalo de um mês.

Não encontramos referências na literatura, acerca da prevalência de hematúria, leucocitúria ou cilindrúria na AR. A excepção é o trabalho de Cantagrel (3.32), autor que encontrou, nos doentes com envolvimento renal, 48,8% de hematúrias (12,9% no total das AR) e 20,9% de leucocitúrias (5,5% no total das AR). Na nossa série encontramos, respectivamente, 28,1% (5%) de hematúrias e 42,7% (7,7%) de leucocitúrias. Comparando estes resultados, pensamos que, por um lado, a maior prevalência de GNPM no estudo de Cantagrel, explicará a mais elevada percentagem de hematúrias encontrada por este autor. Por outro lado, talvez fosse de esperar, naquele estudo, uma percentagem mais significativa de leucocitúrias, atendendo ao número de NIC detectadas.

Não existe uma classificação anatomo-patológica renal admitida por todos. Este facto tem inconvenientes óbvios. Atribuídos à AR, às suas complicações ou à sua iatrogenia, admitem-se os seguintes diagnósticos histo-patológicos: amiloidose, NIC, GNM (sinónimo: GN extra-membranosa), GNPM, GN de lesões mínimas, vasculite renal, GN extra-capilar (sinónimos: GN com crescentes, ou "crescêntica"), GNMP, GN proliferativa difusa (sinónimo: glomerulite aguda), GN segmentar e focal, necrose tubular aguda e necrose papilar (3.16.21).

No Quadro VII, comparamos as alterações histo-patológicas por nós encontradas, com as de outros autores.

Abordando os resultados histo-patológicos mais discriminadamente, começaremos por comentar a amiloidose (AM). A elevada prevalência de AM encontrada nos nossos doentes submetidos a biópsia renal (BR), porventura estará distorcida pelo escasso número de pacientes sujeitos àquela técnica diagnóstica. De facto, a percentagem referida não tem paralelo na literatura mais recente, embora a sua prevalência na AR varie, consoante os autores, entre 7 (33) e 60% (34), em textos mais antigos, ou entre 3 a 15%, em estudos mais actuais (7.35).

Segundo Samuels (4), a AR é a doença que mais frequentemente se associa à AM, nos países ocidentais. Por outro lado, o envolvimento renal é a manifesta-

QUADRO VII

Comparação de estudos da histo-patologia renal na AR

	Saraiva (14')	Sellars (30')	Hall (53')	Boers (132&)	Cantagrel (16')
	n %	n %	n %	n %	n %
AM	8-57,1	1-3,3	- -	14-11	- -
NIC	3-21,4	4-13,3	- -	3-2,2	7-43,7
GNPM	3-21,4	13-43,3	4-7,5	- -	8-50
GNM	1- 7,1	9-30	43-81,1	9-6,8	7-43,7
GNMP	1- 7,1	- -	- -	1-0,7	- -
GS	- -	2-6,6	- -	5-3,7	- -
GNPD	- -	1-3,3	- -	4-3	- -
GNLM	- -	- -	4-7,5	- -	- -
LT/TII	- -	- -	2-3,7	54-41	- -
VR	- -	- -	- -	8-6	- -
GNP	- -	- -	- -	11-8,3	- -
NB	- -	- -	- -	119-90	- -
NTA	- -	- -	- -	2-1,5	- -

Legenda:

- ' — Dados de biópsia
- & — Dados de autópsia
- AM — Amiloidose
- NIC — nefrite intersticial crónica
- GNPM — Glomerulonefrite proliferativa mesangial
- GNM — Glomerulonefrite membranosa
- GNMP — Glomerulonefrite membranoproliferativa
- GS — Glomerulosclerose Segmenar
- GNPD — Glomerulonefrite proliferativa difusa
- GNLM — Glomerulonefrite de lesões mínimas
- LT, TII — Lesões tubulares e/ou túbulo-intersticiais inespecíficas
- VR — Vasculite Renal
- GNP — Glomerulonefrite proliferativa
- NB — Nefrosclerose benigna
- NTA — Necrose tubular aguda

ção mais comum da AM na AR, podendo aquele ser glomerular e ou vascular.

É clássico dizer-se que a AM renal surge nas AR de longa evolução. Todavia, esta complicação tem sido descrita entre 2 e 32 anos após as primeiras manifestações da artrite. Trata-se de uma AM secundária. Composta de proteína AA, associada ao componente P. Pode ser reversível (extraordinário), não-evolutiva (incomum), ou progressiva (habitual) (35).

A AM renal manifesta-se inicialmente por proteinúria intermitente, depois permanente, não selectiva, raramente associada a anomalias do sedimento urinário (3). A evolução faz-se para o SN e para a insuficiência renal. A AM

renal pode ainda manifestar-se por hipertensão arterial (em 20% dos casos). Esta, correlaciona-se com a variedade vascular de AM, com fibrose intersticial, insuficiência renal e com um prognóstico ainda mais fechado. Trombose da veia renal (frequentemente anunciada por um agravamento súbito da proteinúria, ou por declínio repentino da função renal) e defeitos tubulares, são outras alterações que podem ocorrer na AM renal (35).

Ocasionalmente, pode existir AM renal sem proteinúria. Por outro lado, a proteinúria da AM renal, geralmente não diminui com a progressão da insuficiência renal. Perante uma insuficiência renal aguda no contexto de uma AM renal, devemos pensar numa doença intercorrente, desidratação, ou em trombose da veia renal.

A pesquisa de proteinúria, é o método mais simples, ainda que indirecto, de rastreio da AM renal. Já a pesquisa de fibrilhas de amilóide na urina, é um processo laborioso e que se associa a alguns falsos positivos. Por outro lado, níveis elevados de SAA, SAP e PCR, podem ser devidos à AM ou à própria AR. Também as dimensões renais não são de grande ajuda, já que na AM renal elas podem estar diminuídas, normais ou aumentadas, sendo esta última eventualidade a menos frequente. De facto, o diagnóstico assenta na detecção de substância amilóide no exame histo-patológico renal, habitualmente com microscopia de luz polarizada, após coloração das amostras com vermelho do Congo.

O acompanhamento da AM secundária, deve basear-se na monitorização da proteinúria, azotemia, SAA, SAP, PCR, "amyloid degrading factor" e "amyloid enhancing factor".

A terapêutica da AM renal deve ter como objectivos:

- tratar a doença de base, já que a remissão da doença reumática, associa-se, ocasionalmente, a regressão da AM
- preservar a função renal, tendo em atenção o controlo da hipertensão arterial, infecções e obstruções do tracto urinário e a evicção de drogas nefrotóxicas.

No tratamento da AM renal têm sido usadas drogas como a colchicina, DPL, dimetilsulfóxido, corticosteróides (a evitar na suspeita de trombose da veia renal), azatioprina, ciclofosfamida e clorambucil, isoladamente ou em associação, geralmente com resultados desanimadores. Frequentemente é necessário recorrer à hemodiálise, diálise peritoneal ou ao transplante (circunstância em que parece haver uma incidência significativa de sépsis e de recorrência da AM) (35).

A sobrevida na AM após o início da proteinúria, é de 1 a 8 anos, 5 anos em média (3), ocorrendo 50% dos óbitos 5 anos após o diagnóstico, subindo aquela percentagem para 90%, 10 anos depois daquele. A insuficiência renal é a causa de morte mais frequente (35). É, como se vê, uma entidade com mau prognóstico, mais sombrio que o de muitas neoplasias.

Iremos agora tecer algumas considerações acerca da NIC: a percentagem de casos por nós detectada, assume um valor intermédio das encontradas por outros autores (Quadro VI; ref. 9 e 36). Na génese desta lesão está a toma de analgésicos, como a fenacetina, paracetamol (sinónimos: N-acetilpara-

minofenol e acetaminofen) e glafenina, AINE e SO (15). Outros factores etiológicos implicados são a doença vascular e a pielonefrite bacteriana (15).

A expressão “nefropatia dos analgésicos”, designa um quadro clínico-laboratorial, que afecta 10 a 30% das AR (7) e que se baseia na presença de NIC e necrose papilar (NP). Esta última, em autópsias de doentes com AR, tem uma prevalência que varia entre 18 e 57% (14).

A nefropatia dos analgésicos, relaciona-se com o consumo elevado, prolongado e em associação, destas substâncias e ainda, com factores ambientais e genéticos imprecisos. As lesões renais são diagnosticadas, quando a maioria dos doentes consumiu 1 a 2kg de analgésicos, o equivalente a 6 comprimidos ou pulverizados (forma de apresentação que parece associar-se a um risco acrescido), diários, durante 3 a 5 anos (12).

A nefropatia dos analgésicos, deve-se provavelmente a lesão tubular directa e/ou a interferência com o fluxo sanguíneo capilar (7). Por outro lado, a fenacetina ou os seus metabolitos (paracetamol), causam lesão directa, oxidativa, das células papilares. Estes efeitos tóxicos são potenciados pela desidratação.

Tipicamente, os rins com necrose papilar têm dimensões diminuídas, zonas cicatriciais e contornos irregulares, alterações frequentemente atribuídas à pielonefrite crónica (designação que deve ser reservada às lesões renais devidas directamente à invasão bacteriana do tecido renal). Todavia, a necrose papilar só é visível na urografia e.v. em 20 a 30% dos casos, sendo típico o “sinal do anel”, em que o meio do contraste circunda as papilas separadas. Por vezes, estas calcificam e simulam cálculos renais. Aliás, comportam-se como tal quando se desprendem e entram no ureter, originando cólicas renais.

A NIC ou a nefropatia dos analgésicos, manifestam-se por:

- 1 — Alterações precoces — leucocitúria isolada ou associada a hematúria, piúria estéril, diminuição das capacidades de acidificação e concentração urinárias, tendência à perda de sais (mais raro) e hipertensão arterial.
- 2 — Alterações tardias — calcificações medulares, calculose renal, proteinúria moderada (o seu aparecimento na nefropatia dos analgésicos, prenuncia um rápido declínio da função renal), insuficiência renal crónica e carcinoma do epitélio de transição (em 10% dos casos) (3,15).

O prognóstico da nefropatia dos analgésicos depende do grau de função renal e da persistência da ingestão dos medicamentos, sendo geralmente razoável se aquela for interrompida.

Vamos agora debruçarmo-nos sobre as glomerulonefrites. O seu diagnóstico exige frequentemente o recurso à microscopia de imunofluorescência e, por vezes, também à microscopia electrónica. Os números encontrados na literatura, quanto à prevalência da GNPM na AR, são díspares (Quadro VI). Esta glomerulonefrite, provavelmente não é um estadio inicial ou involutivo da GNM (21). Embora possa surgir na AR virgem de tratamento, também ocorre em 60% dos casos de hematúria microscópica isolada assintomática, sem qualquer doença sistemática associada. Assim, não deverá, necessariamente, ser imputada à AR ou ao seu tratamento e portanto, a sua presença, nem sempre suscitará a interrupção de terapêuticas benéficas (37). Por outro lado, a

remoção de complexos imunes factor reumatóide-IgG, é uma função do mesângio e aqueles poderão estar na origem da lesão deste.

A GNPM, que frequentemente se associa a aumento da complementémia, manifesta-se em 75 a 100% dos casos, por hematúria microscópica isolada (3). Pode acompanhar-se também de leucocitúria ou proteinúria moderada. Esta, de forma isolada, é rara na GNPM. Em conclusão, a GNPM, na AR, pode ter origem iatrogénica, ser uma associação fortuita, ou dever-se à própria AR (3) e tem uma evolução geralmente benigna.

A GNM (sinónimo: GN extra-membranosa), é a lesão histológica renal mais frequentemente relatada na AR. Manifesta-se por proteinúria não-nefrótica ou por SN e mais raramente por hematúria isolada. Segundo Cantagrel (3), constituem factores de risco para o aparecimento duma GNM no decurso do tratamento com SO ou DPL, na AR, os seguintes: sexo feminino, AAN em título superior a 1/512 ou Anti-DNA superior a 1/10 e a presença de HLADR3.

Mais de 80% dos casos de GNM induzidos pelos SO ou DPL, apresentam resolução completa das anomalias glomerulares e clínicas, 1 a 2 anos após a suspensão da terapêutica.

Existem argumentos a favor e contra as etiologias iatrogénicas e reumatóide das GN, na AR (3). Constituem argumentos a favor da etiologia iatrogénica, os seguintes:

- o início da nefropatia ser, em regra, contemporâneo da prescrição de uma terapêutica de fundo;
- o desaparecimento das anomalias renais com a suspensão das medicações suspeitas;
- a indução de SN, pela DPL, na doença de Wilson, cistinúria e esclerose sistémica progressiva;
- a reprodução experimental, no animal e em doses terapêuticas, da GNM induzida pelos SO.

Constituem argumentos a favor da etiologia reumatóide, os seguintes:

- em doentes com AR sem terapêutica de fundo, há uma incidência aumentada de GNPM (20) e de GNM (4,38,39,40,41), indicando que o rim deve ser alvo de um processo imunologicamente mediado, designadamente pela deposição de imunocomplexos
- a aparente inexistência de GNM no decurso das antigas tuberculoses tratadas com SO
- a raridade das GNM noutras patologias sob SO
- a impossibilidade de reprodução experimental, em doses terapêuticas, da GN induzida pela DPL
- a nefropatia associada aos fármacos imunomoduladores, não é sempre do mesmo tipo (de facto, além da GNM e da GNPM atribuídas à DPL e aos SO, estes também têm sido incriminados em raros casos de necrose tubular aguda, GN necrosante e proliferativa focal e a DPL tem-se associado ao síndrome de Goodpasture, a GN proliferativas com crescentes das células epiteliais e à nefropatia das IgA) (4,21,23).

Há ainda quem defenda que quer os SO, quer a DPL, não sejam directamente responsáveis pela nefropatia, mas apenas exacerbem uma lesão pré-existente (4,24). Assim, nomeadamente os SO, poderiam intensificar uma lesão glomerular mediada por células T, levando à GN de lesões mínimas (20).

Pensa-se que na patogénese da GNM dos SO, esteja implicada a libertação de antigénios do epitélio tubular renal, devido ao efeito tóxico directo do metal, o que, induzindo a formação de imunocomplexos, levaria à lesão glomerular (21). Há ainda quem admita que a nefrotoxicidade seja da responsabilidade da porção tiol da molécula e não do ouro em si. (24)

No que diz respeito à DPL, embora esta não seja directamente nefrotóxica, há evidências de que ela e os seus metabolitos actuem como haptenos, combinando-se com a bordadura em escova das células epiteliais dos túbulos renais, formando neo-antigénios, induzindo assim a produção de auto-anticorpos e imunocomplexos, que por sua vez se depositariam na região sub-epitelial do glomérulo, originando a GNM (21). Desta forma, os mecanismos imunopatogénicos dos SO e DPL seriam idênticos aos da GNM idiopática, excepto no facto de que os SO induziriam a libertação de antigénios por acção tóxica directa, enquanto que a DPL actuará como hapteno, induzindo a lesão auto-imune. Além disso, tanto os SO como a DPL, podem alterar os mecanismos imunológicos, levando à produção de pequenos imunocomplexos solúveis, facilitando a sua deposição glomerular e inibindo a sua fagocitose (21). Por outro lado, a DPL, além de poder alterar o sistema imunitário, consegue modificar polímeros proteicos, aumentando o potencial nefritogénico dos imunocomplexos reumatóides (23).

Os SO também podem ser responsabilizados pela GNPM. De facto, ao inibirem a actividade fagocítica do sistema retículo-endotelial, aumentam a concentração de imunocomplexos apresentados ao mesângio glomerular e, devido à sua propriedade estabilizadora das membranas lisosómicas, inibem a degradação daqueles, favorecendo assim a persistência de um processo inflamatório envolvendo as células mesangiais (23).

A propósito, gostaríamos de reflectir acerca do nosso caso de glomerulonefrite membranoproliferativa (sinónimo: GN mesangiocapilar). Trata-se de uma raridade, a sua associação à AR, ou estamos perante uma simples coincidência de duas entidades distintas? Tanto quanto sabemos, existem mais dois casos de GNMP, associada à AR, relatados na literatura mundial (2,42). Na sua patogénese tem sido implicado o depósito de imunocomplexos nos glomérulos, com consequente activação do complemento ou, em alternativa, seria a hipocomplementémia prévia, que estaria na base da lesão, permitindo a persistência de infecções, que levariam à produção crónica de imunocomplexos. A GNMP, que caracteristicamente se associa a hipocomplementémia, tem sido descrita após infecções respiratórias altas, no lupus eritematoso sistémico, na púrpura anafilatoide, na bacteriemia crónica e na lipodistrofia parcial (42).

Uma palavra acerca da vasculite renal na AR: trata-se de uma entidade incomum (7,43), talvez porque, caracteristicamente, o envolvimento vascular na AR é focal (7). Somente 20 a 40% dos doentes com vasculite reumatóide, apresentam também lesões de vasculite renal (2,44,45,46), manifestando-se esta por proteinúria e/ou hematúria, raramente por azotemia (43).

A chamada glomerulite reumatóide, ou hiper celularidade glomerular, relatada há uns anos como manifestação renal da AR, provavelmente era devida a infecções crónicas na era pré-antibiótica, ou a outras doenças como o lupus eritematoso sistémico ou a poliarterite nodosa (21). De facto, não existem evidências definitivas de uma lesão renal específica, própria da AR.

Os resultados deste estudo, ao demonstrarem uma associação significativa entre medicações imunomoduladoras e envolvimento renal, ainda que considerado este em sentido mais lato que o estritamente histopatológico, reforçam a ideia de que a iatrogenia desempenha, de facto, um papel contributivo, senão mesmo decisivo, na fisiopatologia da nefropatia da AR.

AGRADECIMENTOS: Os autores estão gratos ao Dr. António Gomes da Costa, pela amabilidade das suas críticas e sugestões.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — WHALEY K., WEBB J. — Liver and kidney disease in rheumatoid arthritis. *Clin. Rh. Dis.*, 1977, 3 (3):527-47.
- 2 — BOËRS M., CROONEN A.M., DIJKMANS B.A., BREEDVELD F.C., EULDERINK F., CATS A., WEENING J.A. — Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann. Rh. Dis.*, 1987, 46:658-63.
- 3 — CANTAGREL A. — L'atteinte renale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Thèse Med.*, Toulouse, 306, 1985.
- 4 — SAMUELS B., LEE J.C., ENGLEMAN E.P., HOPPER JR. J. — Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine*, 1977, 57, 4:319-27.
- 5 — DORMOY D. — Glomerulonephrite extra membraneuse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Thèse Med.*, Rennes, 138, 1977.
- 6 — BULGER R.J., HEALEY L.A., POLINSKY P. — Renal abnormalities in rheumatoid arthritis *Ann. Rh. Dis.*, 1968, 27:339-44.
- 7 — BACON P.A. — Extra-articular rheumatoid arthritis, in "Arthritis and Allied Conditions". Ed. MacCarty D.J., Lea and Fabiger, Philadelphia, 1989, 1967-98.
- 8 — COBB S., ANDERSON F., BAUER W. — Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*, 1953, 249:533.
- 9 — CLAUSEN E., PETERSON J. — Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Scand.*, 1961, 170:631.
- 10 — ROPES M.W., BENNETT G.A., COBB S., JACOX R., JESSAR R.A. — Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.*, 1958, 9:175-6.
- 11 — SARAIVA F., COSTA J.C.T., MALCATA A., ROMEU J.C., MOREIRA C., QUEIROZ V. — Estudo comparativo da artrite reumatóide com e sem síndrome de Sjögren associado. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 1990, vol. XIV, n.º 1: 11-7.
- 12 — NIVED O., STURFELD G., WESTLING H., WHITE T. — Is serum creatinine concentration a reliable index of *Brit. Med. J.*, 1983, 286:684-5.
- 13 — DIEPPE P.A., DOYLE D.V., BUREY H.C., TUCKER S.M. — Renal disease in rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.*, 1976, 1:611-2.

- 14 — BLACKSHEAR J.L., NAPIER J.S., DAVIDMAN M., STILLMAN M.T. — Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: identification and monitoring of those at risk. *Seminars in Arthr. and Rh.*, 1985, 14:163-75.
- 15 — COVE-SMITH R. — Analgesic nephropathy: pathogenesis, clinical features and association with rheumatoid arthritis, in "The kidney and Rheumatic Disease". Ed. Bacon P.A. and Hadler N.M., Butterworth & Co., London, 1982.
- 16 — CARMICHAEL J., SHANKEL S.W. — Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am. J. Med.*, 1985, 78:992-1000.
- 17 — UNSWORTH J., STURMAN S., LUNEC J., BLAKE D.R., — Renal impairment associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rh. Dis.*, 1987, 46:233-6.
- 18 — ADAMS D.H., MICHAEL J., BACON P.A., HOWIE A.J., MOCON KEY B., ADU D. — Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. *Lancet*, 1986, January 11.
- 19 — HALL C.L., TIGHE R. — The effect of continuing penicillamine and gold treatment on the course of British J. Rh., 1986, 28:53-7.
- 20 — HALL C.L., FOTHERGILL N.J., BLACKWELE M.M., HARRISON P.R., MACKENZIE J.C., MACIVER A.G. — The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *British Med. J.*, 1987, 295: 745-8.
- 21 — HALL C.L. — Gold and D-penicillamine induced disease, in "The kidney and Rheumatic Disease". Ed. Bacon P.A. and Hadler N.M., Butterworth & Co, London, 1982.
- 22 — VIANA QUEIROZ M. — Artrite reumatóide, contribuição para o estudo da sua etiopatogenia e clínica. Ed. do Autor, Lisboa, 1983.
- 23 — HALL C.L., JAWAD S., HARRISON P.R., MACKENZIE J.C., BACON P.A., KLOUDA P.T., MACIVER A.G. — Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br. Med. J.*, 1988, 296: 1083-8.
- 24 — PLAZA J.J., HERRERO G., BARAT A., LOUTAIF J.J., HERNANDO L., VALLADO P., OLIVA H. — Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy. *Ann. Int. Med.*, 1982, 97:563-4.
- 25 — DAVISON A.M., DAY A.T., GOLDING J.R., THOMSON D. — Effect of penicillamine on the kidney. *Proceedings of the Royal Society of Med.*, 1977, 70 (suppl. 3): 109-13.
- 26 — NIELD G.H., GARTNER H.U., BOHLE A. — Penicillamine induced membranous glomerulonephritis. *Lancet*, 1975, i: 1201-2.
- 27 — NEWTON P., SWINBURN W.R., SWINSON D.R. — Proteinuria with gold therapy: when should gold be permanently stopped? *Br. J. Rh.*, 1983, 22:11-7.
- 28 — TOSI S., CAGNOLI M., MURELI M., MESSINA K., COLUMBO B. — Injectable gold dermatitis and proteinuria: retreatment with auranofin. *Int. J. Clin. Pharmac. Res.*, 1985, 5:265-8.
- 29 — BILLINGSLEY L.M., STEVENS M.B. — The relationship between D-penicillamine induced proteinuria and prior gold therapy. *Johns Hopkins Med. J.*, 1981, 148:64-8.
- 30 — HALL J.T., CASSADY J., HARDIN J.G. — Sequential gold and penicillamine induced proteinuria and prior gold therapy. *Am. J. Med.*, 1982, 72: 423-6.
- 31 — SMITH P.J., SWINBURN W.R., SWINSON D.R., STEWARD I.M. — Influence of previous gold toxicity on subsequent development of penicillamine toxicity. *Br. Med. J.*, 1982, 285:595-6.
- 32 — CANTAGREL A., POURRAT J., FOURNIÉ B., CONTE J.J., FOURNIÉ A. — L'atteinte renal au cours de la polyarthrite rhumatoide. *Revue Rhum.*, 1990, 57 (4): 303-7.
- 33 — BAGGENTOSS A.H., ROSEMBERG E.T. — Visceral lesions associated with chronic infection (Rheumatoid Arthritis). *Arch. Path.*, 1943, 35: 503-15.

- 34 — TEILUM G., LINDHAL A. — Frequency and significance of amyloid changes in rheumatoid arthritis. *Act. Med. Scand.*, 1954, 149: 449-56.
- 35 — TRIBE C.R., MACKENZIE J.C. — Amyloidosis, in "The kidney and Rheumatic Disease". Ed. Bacon P.A. and Hadler N.M., Butterworth & Co, London, 1982.
- 36 — POLLAK V.E., PIRANI C.L., STECK I.E., KARK R.H. — The kidney in rheumatoid arthritis: studies by renal biopsy. *Arthr. Rheum.*, 1962, 5: 1-8.
- 37 — SELLARS L., SIAMOPOULOS K., WILKINSON R., LEOHAPAND T., MORLE Y A.R. — Renal biopsy appearances in rheumatoid arthritis. *Clinical Nephrol.*, 1983, 20, 3: 114-20.
- 38 — BRUN C., OLSEN T.S., RAASCHOU F., SORENSEN A.W.S. — Renal Biopsy in rheumatoid arthritis. *Nephron*, 1965, 2: 65-81.
- 39 — FRIEDMAN R., GALLO G.R., BUXBAUM J.N. — Renal disease in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 1980, 23:781-3.
- 40 — ROW P.G., CAMERON J.S., TURNER D.R., EVANS D.J., WHITE R.H.R., OGG C.S., CHANTLER C., BROWN C.B. — Membranous nephropathy. *Quart. J. Med.*, 1975, 44: 207-39.
- 41 — SCHWARTZBERG M., BURNSTEIN S.L., CALABRO J.J., JACOBS J.B. — The development of membranous glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis and Sjogren's Syndrome. *J. Rheum.*, 1979, 6:65-70.
- 42 — TING H.C., WANG F. — Mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis and rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1977, 1: 270-1.
- 43 — MORELAND L., DIBARTOLOMEO A, BRICK J. — Rheumatoid vasculitis with intrarenal aneurysm formation. *J. Rheum.*, 1988, 15:5.
- 44 — SCHIMD F.R., COOPER N.S., ZIFF M., McEWAN C. — Arteritis in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 1961, 30: 56-83.
- 45 — SCOTT D.G.I., BACON P.A., TRIBE C.R. — Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1981, 60: 288-97.
- 46 — KEMPER J.W.; BAGGENSTOSS A.H., SLOCUMB C.H. — The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.*, 1957, 46: 831-51.

L'ÉPAULE DU SUJET ÂGÉ +

M. VIANA DE QUEIROZ ++

Les maladies de l'épaule du sujet âgé sont fréquentes (20% de la population après 50 ans).

Nous pouvons les diviser en maladies intrinsèques (tendinites et bursites dégénératives; arthroses et épaule bloquée), et maladies extrinsèques (cervicarthrose; syndrome épaule-main; polyarthrite rhumatoïde; arthrites microcristalines; pseudo-polyarthrite rhizomélique; polymyosite; arthrites septiques; hyperostose; diabète; arthropathies nerveuses; ostéonécrose; amyloïdose; hyperparathyroïdisme primitif et tumeurs).

L'épaule dégénérative a une prévalence de 25% chez les sujets après 50 ans. Elle est plus fréquente dans le sexe masculin, dans le membre dominant, et dans certaines professions. L'épaule dégénérative est due à un conflit de la coiffe des rotateurs entre le trochiter et la voute acromio-coracoïdienne et englobe les tendinites de la coiffe des rotateurs, la tendinite du long portion du biceps et les lésions de la bourse acromio-deltoidienne. Il y a trois stades anatomo-cliniques de l'épaule dégénérative (Tableau 1).

Le stade 1 est caractérisé par un œdème associé à des suffusions hémorragiques. Il y a, donc, une tendinopathie aiguë. Les lésions sont réversibles. Dans le stade 2 il y a des lésions de fibrose et la tendinopathie est chronique. L'âge de survenue est plus tardif, et les lésions sont irréversibles. Dans le stade 3 il y a détérioration tendineuse aboutissant à la perforation de la coiffe. Dans ces sujets l'âge est avancé, et les lésions sont aussi irréversibles. À l'examen clinique l'épaule dégénérative est caractérisée par douleur à la pression du point sous-acromial. L'abduction est douloureuse (70°-140°) et il y a douleur à l'abduction, rotation interne et rotation externe contrariées.

+ Conferência efectuada na Euromedicina 91. Montpellier, Novembro, 1991

++ Chefe de Serviço de Reumatologia do H.S. Maria. Professor Associado de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

TABLEAU N.º 1

L'épaule degenerative stades anatomo-cliniques

Stade 1	— Oèdeme Associé A Des Suffusions Hémorragiques Sujets Jeunes. Tendinopathie Aigue. Lésions Réversibles.
Stade 2	— Lésions De Fibrose. Tendinopathie Chronique. L'Age De Survenue Est Plus Tardif. Lésions Irréversibles.
Stade 3	— Détérioration Tendineuse Aboutissant A La Perforation De La Coiffe. L'Age Avancé. Lésions Irréversibles.

Dans la perforation de la coiffe des rotateurs il y a rupture du rythme scapulaire. La mobilité passive et normale, mais la mobilité active est perturbée. Les lésions radiologiques sont tardives (ascension de la tête humérale et arthrose acromio-humérale). Le diagnostique est assuré pour l'arthrographie.

L'épaule calcifiante (Fig. 1) est une des causes plus communes de l'épaule douloureuse, et elle a une prévalence de 3% à 8% de la population en général. Elle est plus fréquente après les 50 ans, au sexe féminin, et sur l'épaule domi-

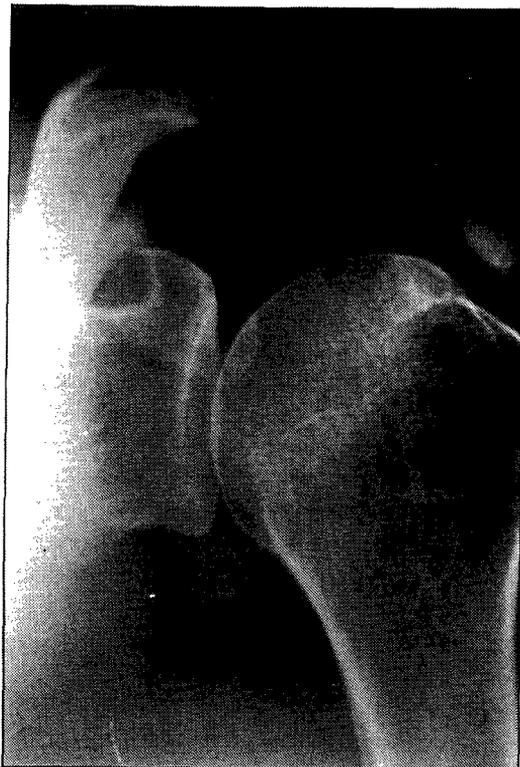


Fig. 1 — Calcification des tendons de la coiffe des rotateurs.

nante. Elle est due à une calcification des tendons de la coiffe, surtout du sus-épineuse (50%).

La clinique de l'épaule calcifiante et semblable à celle des tendinites dégénératives de la coiffe. Quelquefois elle est asymptomatique, et quelquefois hyperalgique. L'histoire naturelle c'est celle de la réabsorption spontanée des dépôts de calcium.

Dans l'ensemble (gléno-humérale; acromio-claviculaire et sterno-claviculaire) l'arthrose de l'épaule n'est pas rare (30% des sujets âgés). Elle affecte plus fréquemment la cavité glénoïde que l'humérus. L'omarthrose (arthrose glénohumérale) est rare, et la plupart des cas est secondaire aux arthrites par microcristaux. Elle est souvent asymptomatique, et le diagnostic reste radiologique. Au contraire, l'arthrose acromio-claviculaire est relativement fréquente. La clef du diagnostic est l'abduction douloureuse au delà 90°. Le diagnostic se confirme par la radiographie conventionnelle. L'arthrose sterno-claviculaire apparaît au delà de 60 ans. Elle peut être douloureuse ou asymptomatique. Chez le sujet âgé cette articulation peut avoir aussi des lésions prolifératives (hyperostose), et érosives (pseudo-polyarthrite rhizomélique).

L'épaule hyperostotique est caractérisée radiologiquement par l'acromion barbu; enthesopathie du trochiter; condensation en "goutte" des berges de la



Fig. 2 — Ostéonécrose de la tête humérale.

gouttière bicipitale et ostéophitose (sous-chondral de la moitié supérieure de la tête humérale.

L'ostéonécrose (Fig. 2) peut être traumatique ou non traumatique (corticostéroïdes; drépanocytose; alcoolisme; maladie des caissons; radiothérapie). Elle englobe cinq stades (Tableau n.º 2) Au stade 0 elle est asymptomatique; au stade 1 il y a douleur et limitation discrète des mouvements; au stade 2 les symptômes sont plus évidents et il y a des altérations radiologiques; au stade 3 il y a douleur et limitation importante des mouvements et la radiologie révèle un séquestre; au stade 5 il y a ostéoarthrose.

TABLEAU N.º 2

Osteonecrose

-
- * Stade 0 — Asymptomatique;
 - * Stade 1 — Douleur Et Limitation Discrète Des Mouvements;
 - * Stade 2 — Symptômes Plus Évidents. Altérations Radiologiques;
 - * Stade 3 — Douleur Et Limitation Importantes Des Mouvements Rx: Séquestre;
 - * Stade 4 — Ostéoarthrose;
-

L'épaule bloquée est un syndrome difficile à définir, expliquer et traiter. Elle est plus fréquente chez la femme à l'épaule dominante. Son début est l'âge moyen de la vie et elle n'a aucune relation avec l'activité professionnelle. Sa classification se fait en primaire et secondaire (traumatisme; diabète; maladies neurologiques; maladies pulmonaires; prise d'anti-tuberculeux et anti-convulsivants) (Tableau n.º 3). L'étiopathogénie de l'épaule bloquée est liée à la rétraction de la capsule articulaire. Les fibroblastes, les cytokines et les facteurs de croissance peuvent avoir un rôle non négligeable.

TABLEAU N.º 3

L'épaule bloquée
Classification

-
- * Primaire
 - * Secondaire: Traumatisme; Diabète; Maladies Neurologiques.
Maladies De La Thyroïde; Maladies Coronarienne.
Maladies Pulmonaires; Prise D'Anti-Tuberculeux Et Anti-Convulsivants.
-

Dans l'épaule bloquée il y a un stade douloureux (10 à 36 semaines); un stade adhésif (4 à 12 mois); un stade de résolution (5 à 26 mois). La plupart des malades sont améliorés aux 12-18 mois). Le diagnostic se fait pour l'arth-

rographie (Fig. 3) que révèle une rétraction capsulaire avec disparition du récessus inférieur. En 10% a 30% des cas il y a perforation de la coiffe, et en 20% des cas l'arthrographie est normale.

Le syndrome épaule-main est plus fréquent après 50 ans, et les deux sexes sont également affectés. Une atteinte bilatérale survient chez 25% des malades. Il y a des formes incomplètes (ex.º épaule bloquée). L'étiologie du syndrome épaule-main est inconnue, étant possible une perturbation de la régulation du système nerveux autonome. "The gate control theory of the pain" est aussi une possibilité.

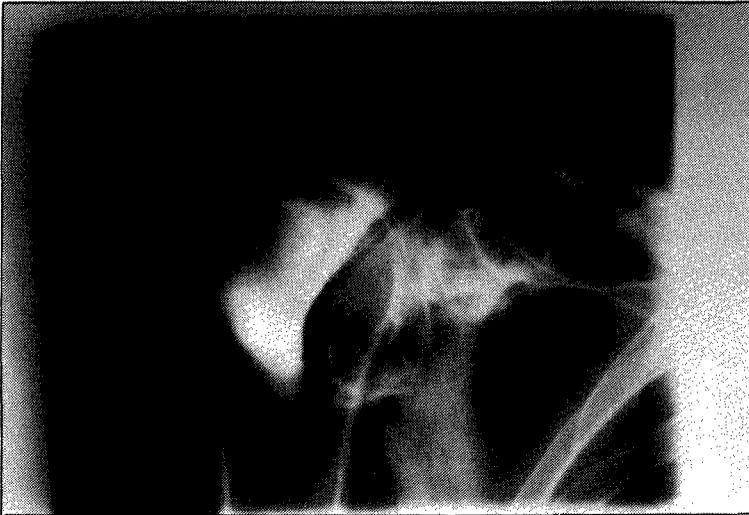


Fig. 3 — Rétraction capsulaire avec disparition du récessus inférieur dans un cas d'épaule bloquée.

Le syndrome épaule-main est associé a plusieurs maladies et thérapeutiques (traumatisme; maladies de la colonne cervicale et lésions de la moelle; lésions de la coiffe des rotateurs; neuropathies périphériques; maladies cérébro-vasculaires; maladies du S.N.C.; maladie coronarienne et chirurgie cardiaque; tuberculose pulmonaire; thérapeutiques anti-tuberculeuse et anticonvulsivants.

Les critères de diagnostique sont les suivants:

- 1 — douleur sur une extrémité
- 2 — symptômes et signes d'irritabilité vasomoteur
 - phénomène de Raynaud
 - peau pâle et froide (vasoconstriction)
 - peau érythémateuse et chaude (vasodilatation)
- 3 — tuméfaction sur une extrémité
 - oédème
- 4 — altérations trophiques des mains

- atrophie
- cicatrice
- hipertrichose ou perte du poil
- altérations des ongles
- epaissement de l'aponévrose palmaire

L'évolution de ce syndrome se fait en trois stades (Tableau n.º 4). Au stade 1 il y a douleur, tuméfaction et perturbations vasomoteurs (3 à 6 mois). Au stade 2 il y a altérations trophiques de la peau (3 a 6 mois). Au stade 3 il y a atrophie et contracture de la peau e du tissu sous-cutané. Le laboratoire est normal, la scintigraphie révèle une hyperfixation du radio-isotope du coté affecté, et la radiologie une ostéoporose moucheté typique et irréversible (Fig. 4).

TABLEAU N.º 4

Syndromes épaule-main

Stade 1 — Douleur, Tuméfaction Et Perturbations Vasomoteurs — 3 A 6 mois
Stade 2 — Altérations Trophiques De La Peau — 3 A 6 mois
Stade 3 — Atrophie Et Contracture De La Peau Et Du Tissu Sous — Cutané

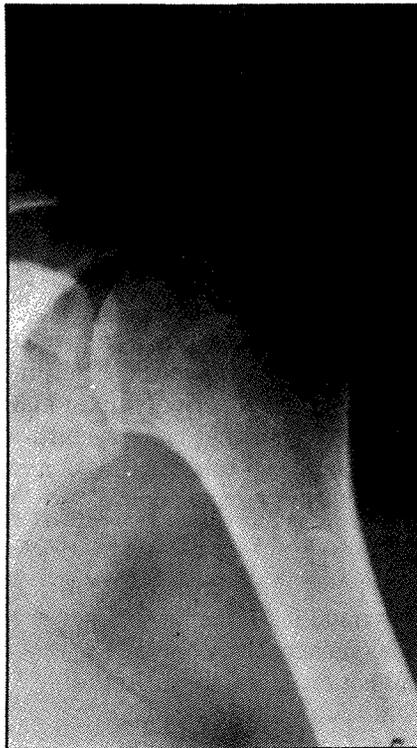


Fig. 4 — Ostéoporose moucheté dans un cas de syndrome épaule-main.

L'épaule est fréquemment atteinte dans l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, et chez le sujet âgé la polyarthrite rhumatoïde commence souvent pour l'épaule. Radiologiquement tous les degrés d'altération peuvent être observés, jusqu'à la destruction de la tête humérale. La perforation de la coiffe est fréquente.

La maladie par déposition de microcristaux de pyrophosphate de calcium a plusieurs tableaux cliniques: il y a des formes asymptomatiques où le diagnostic est radiologique; formes d'arthropathie destructrices rapides; formes de pseudo-goutte avec des poussées inflammatoires aiguës; et des formes d'arthropathie chronique évoquant un processus dégénératif avec osteophytose exubérante et chondrocalcinose (Fig. 5).



Fig. 5 — Chondrocalcinose de l'épaule. Calcification de la cartilage hyaline de l'articulation gléno-humérale.

L'épaule sénile hémorragique (Milwaukee shoulder) est une maladie de la femme âgée. Au point de vue clinique il y a douleur et limitation des mouvements des épaules et des genoux, et épanchements articulaires récidivants séreux ou séro-hémorragiques (Fig. 6). La radiologie montre des anomalies dégénératives et ou destructrices des articulations gléno-humérale et acromio-



Fig. 6 — Epanchement artériel hémorragique dans une épaule sénile hémorragique (Milwaukee shoulder).

claviculaire; osteophytose modérée; dépôts calciques dans les tissus et perforation de la coiffe des rotateurs (Fig. 7).

La pseudo polyarthrite rhizomélisque (polymyalgia rheumatica) est une affection des sujets âgés, avec un enraidissement douloureux du cou et des articulations des ceintures scapulaire et pelvienne. Il y a aussi une atteinte de l'état général avec amaigrissement et accélération de la vitesse de sédimentation, parfois simulant une maladie maligne. Il y a absence d'anomalie radiologique de l'articulation scapulo-humérale, mais on peut observer des érosions dans l'articulation sterno-claviculaire. La polymyalgia rheumatica est parfois un des symptômes d'artérite temporelle.

La polymyosite est une maladie du tissu conjonctif caractérisé par douleur et impotence musculaire touchant l'épaule. À l'examen les muscles sont atrophiés et douloureux à la palpation et à l'effort. Il y a des manifestations viscérales bien connues, et le diagnostic se fait par l'électromyogramme et par la biopsie musculaire.

Les arthrites infectieuses aiguës et la tuberculose de l'épaule sont rares. Elles



Fig. 7 — Des anomalies dégénératives des articulations gléno-humérale et acromio-claviculaire dans un cas de Milwaukee shoulder.

sont plus fréquentes chez les sujets âgés et immunodéprimés. Le diagnostic et le traitement doivent être précoces.

En ce qui concerne à les arthropaties nerveuses, l'épaule est le siège plus fréquent de la syringomyélie. L'âge de début se situe en moyenne vers 50 ans. Du point de vue clinique l'affection est caractérisé par douleur, tuméfaction et épanchement hémorragique. La radiologie montre fragmentation et ostéolyse de la tête humérale.

La prévalence de certaines affections de l'épaule (tendinites, bursites, arthroses et épaule bloquée) est augmentée chez les diabétiques. 50% des diabétiques souffrent de l'épaule, et 20% ont une épaule bloquée. L'épaule bloquée s'associe fréquemment à la cheiroarthropatie.

L'hyperparathyroïdisme primaire peut entraîner une résorption distale de la clavicule, e des tumeurs brunes dans l'humérus et la clavicule. Il y a souvent des manifestations digestives et urinaires, Le balance du calcium est très caractéristique.

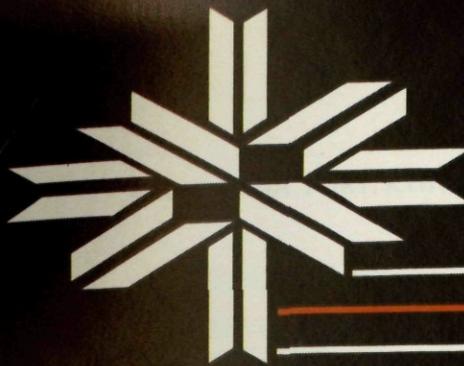
L'amyloïdose primitive peut entraîner une synovite de l'épaule. Il y a des manifestations viscérales bien connues: macroglossie; insuffisance cardiaque; neuropathie périphérique; protéinurie et hépatomégalie. Le diagnostic se fait par la biopsie rectale.

L'épaule tumorale est rare, et les tumeurs sont presque toujours secondaires.

Finalement il est important rappeler que l'épaule peut être le siège des douleurs projetées (cervicarthrose et névralgie cervico-brachiale; syndrome de l'angulaire de l'omoplate; syndrome de Pancoast-Tobias, colique hépatique et infarctus du myocarde).

LEITURAS ADICIONAIS

- 1 — **BLOTMAN F et al.** L'épaule douloureuse et dégénérative. Ed. Springer Verlag France, Paris, 1991.
- 2 — **FOURNIÉ A et al** — Rééducation de l'épaule. Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1984.
- 3 — **HAZLEMAN B et al** — The shoulder joint. Baillière's Clinical Rheumatology, Vol. 3, n.º, London, 1989.
- 4 — **GONÇALVES G.** — Ombro Doloroso. Ed. Fortaleza Cia Brasil, 1986.
- 5 — **VIANA DE QUEIROZ, M. et al** — Síndromas Dolorosos Regionais do Aparelho Locomotor. Ed. Centro Português de Estudos Reumatológicos. Lisboa, 1987.
- 6 — **VIANA DE QUEIROZ, M. et al** — Semiologia Reumatológica. Ed. Centro Português de Estudos Reumatológicos. Lisboa, 1988.



Zyloric[®] - 300

allopurinol

CONTROLA A HIPERURICEMIA E PREVINE AS SUAS COMPLICAÇÕES:

- ARTRITE GOTOSA
- LITÍASE RENAL
- NEFROPATIA ÚRICA

Indicações: o Zyloric está indicado para as principais manifestações clínicas da deposição de uratos/ácido úrico. Estas são artrite gotosa, tofos cutâneos e/ou envolvimento renal através da deposição de cristais ou formação de cálculos; **Dosagem e Administração:** As doses devem ser ajustadas pela monitorização a intervalos apropriados das concentrações de uratos séricos e níveis de uratos/ácido úrico urinários; **Frequência das Doses:** **Adultos** 2 a 10 mg/kg de peso corporal/dia, ou 100 a 200 mg diários em condições moderadas; 300 a 600 mg diários em condições moderadamente severas; 700 a 900 mg diários em condições severas; **Crianças abaixo dos 15 anos:** 10 a 20 mg/kg de peso corporal/dia ou 100 a 400 mg diários; **Contra-indicações:** Alergia conhecida ao allopurinol, parece não haver contra-indicações absolutas ao uso de Zyloric; **Precauções/Advertências:** Zyloric deve ser retirado de IMEDIATO se ocorrer uma erupção cutânea ou outra evidência de sensibilidade. Deve considerar-se redução de dose na presença de insuficiência hepática ou renal severas. A hiperuricemia assintomática por si NÃO é uma indicação para o uso de Zyloric. Modificações de líquidos e dietéticas e tratamento da causa subjacente podem corrigir a situação. Se outras situações clínicas sugerirem uma necessidade de Zyloric este deve ser iniciado em doses baixas se a resposta for insatisfatória. Se a função renal estiver afectada devem tomar-se ainda maiores precauções (veja também "RECOMENDAÇÕES DE DOSAGEM RENAL"). Zyloric deve ser retirado IMEDIATA E PERMANENTEMENTE aos primeiros sinais de intolerância; **Gravidez:** As evidências de segurança de Zyloric na gravidez humana são inadequadas, apesar de estar em uso há longos anos aparentemente sem consequências sérias. Usar na gravidez apenas quando não há outra alternativa mais segura e quando a própria doença faz correr riscos à mãe ou à criança; **Lactação:** Baseados em dados fornecidos por um único doente, foram detectadas concentrações de oxipurinol (126 micromol/l, 19,2 microgramas/ml), allopurinol (4,4 micromol/0,6 microgramas/ml e allopurinol) ribosídeo (5,6 micromol/1,1,5 microgramas/ml) em leite humano, quatro horas após administração de uma dose única de allopurinol 300 mg. Não há dados a respeito dos efeitos destes metabolitos no bebé a amamentar-se; **Reacções Adversas:** Reacções adversas com o Zyloric são raras no global da população tratada e, na maior parte, de natureza menor. A incidência é maior na presença de doença renal e/ou hepática; **Reacções cutâneas:** São as reacções mais comuns e podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, por vezes descamativas, por vezes urticárias e raramente esfoliativas. O Zyloric deve ser IMEDIATAMENTE retirado se ocorrerem tais reacções; **Hipersensibilidade generalizada:** Reacções cutâneas associadas a esfoliação, febre, linfadenopatias, artralgias e/ou eosinofilia, assemelhando-se aos síndromas de Stevens-Johnson e/ou Lyell's ocorrem raramente. Vasculite e resposta tecidual associada pode manifestar-se de várias incluindo, hepatite, nefrite intersticial e muito raramente epilepsia. Se tais reacções ocorrerem podem fazê-lo em qualquer altura do tratamento. O Zyloric deve ser retirado IMEDIATA E PERMANENTEMENTE; **Linfadenopatia angioimunoblástica:** Tem sido descrita raramente uma linfadenopatia angioimunoblástica, em biópsia de linfadenopatia generalizada parece ser reversível com a retirada do Zyloric. **Sistema sanguíneo e linfático:** Tem havido registos ocasionais de trombocitopenia agranulocitose e anemia aplástica, particularmente em indivíduos com função renal reduzida, reforçando-se assim a necessidade de cuidado particular neste grupo de doentes — BQGT-87-16.

REGIME GERAL

ZYLORIC 300 mg 60 comp.	PVP	COMP.	ESTADO	UTENTE
	1.745\$	70%	1.225\$	523\$

REGIME ESPECIAL

ZYLORIC 300 mg 60 comp.	PVP	COMP.	ESTADO	UTENTE
	1.745\$	85%	1.483\$	262\$

LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.
 Sociedade p/quotas — C.R.C.Oeiras N.º 6 104 — Capital Social 250 000 contos
 Rua N. S. da Conceição - Camaxide — 2795 LINDA-A-VELHA
 Rua Aires de Ornelas, 16, 1.º-C — 4000 PORTO

INFORMAÇÕES ADICIONAIS A PEDIDO

PRESCRIÇÃO MÉDICA OBRIGATÓRIA

ZYL-A-09911

ANEMIA IMUNO-HEMOLÍTICA NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO TRATAMENTO COM IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

A Propósito de Um Caso Clínico

R. ANDRÉ SANTOS*, J.C. ROMEU**, J.C. TEIXEIRA DA COSTA**,
P. COELHO*, A. MALCATA**, J. CANAS DA SILVA** E M. VIANA QUEIROZ***

RESUMO

Os autores descrevem um caso de Lupus Eritematoso Sistêmico complicado de anemia hemolítica grave numa jovem de quinze anos de idade em que a terapêutica com gama-globulina endovenosa em altas doses parece ter contribuído decisivamente para a remissão clínica atingida. São discutidas as alternativas terapêuticas nesta situação clínica e é feito um ponto da situação acerca do valor das imunoglobulinas endovenosas como forma de tratamento nas doenças reumáticas.

INTRODUÇÃO

As imunoglobulinas para uso endovenoso (IGIV) são uma arma terapêutica que tem sido, desde o seu aparecimento há cerca de dez anos (1), largamente ensaiada numa enorme variedade de entidades nosológicas em cuja patogenia parecem estar implicadas alterações do sistema imunitário (Quadro I) (2,3).

Unidade de Reumatologia (Prof. Viana de Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Prof. Fernando de Pádua) Hospital de Santa Maria

* Internos do Internato Complementar de Reumatologia.

** Assistentes Hospitalares de Reumatologia.

*** Chefe de Serviço de Reumatologia.

Apesar disso, as suas indicações terapêuticas ainda só estão definidas para um número muito restrito de situações (4). Na maior parte dos outros casos acontece que as patologias são tão pouco frequentes ou com uma evolução demasiado grave para que se possam realizar ensaios terapêuticos com uma metodologia suficientemente clara (controlados, em ocultação, contra placebo ou outra forma de tratamento de valor real estabelecido) de modo a avaliar com segurança o seu interesse. Noutras situações o benefício provocado pela sua administração será tão marginal que parece difícil que venha a ser demonstrado (Quadro I).

A maioria das possíveis indicações baseia-se num somatório de relatos mais ou menos isolados em que houve um sucesso aparente com o seu uso. No caso clínico de Lupus Eritematoso Sistémico — doença que tem claramente subjacente um distúrbio do sistema imunitário — que a seguir descrevemos, surgiu como complicação uma anemia hemolítica grave por auto-anticorpos. O controlo dessa situação, que levou à remissão clínica, parece ter sido causado pela terapêutica com imunoglobulina endovenosa em altas doses. Será mais uma contribuição a favor da utilidade desta terapêutica neste tipo de situação.

CASO CLÍNICO

Jovem do sexo feminino, de 15 anos de idade, raça caucásica, natural dos E.U.A. e residente em Lisboa, estudante, internada por febre, palidez, adinamia e poliadenopatias.

Aparentemente saudável até Janeiro de 1991, quando surgem artralguas e posteriormente artrite de ambos os joelhos com intensidade moderada. Fez terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides (A.I.N.E.) com desaparecimento da sintomatologia ao fim de cinco dias. Cerca de duas semanas mais tarde tem de novo artrite dos joelhos, mas agora também com envolvimento dos punhos e da articulação interfalângica proximal do quinto dedo da mão direita. Foi novamente submetida a tratamento com A.I.N.E., melhorando substancialmente em quatro dias. Análises referentes a este episódio mostraram uma velocidade de sedimentação superior a 90 mm na 1.^a hora.

Manteve-se assintomática até Abril, quando se desencadeia um quadro de febre, mal-estar, mialgias e artrite dos joelhos e interfalângicas proximais das mãos, que desaparece em poucos dias sem tratamento. Em 12 de Abril, na véspera do internamento, surge febre (38,5°C), acompanhada de astenia, adinamia e palidez da pele. Recorre à Urgência do H.S.M. sendo detectadas no exame físico poliadenopatias. É decidido o seu internamento para o Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas com o diagnóstico de “síndrome mononucleósica”. Foi posteriormente transferida para o nosso Serviço em 30 de Abril.

Nos antecedentes pessoais, além das doenças exantemáticas próprias da infância e da referência a episódios frequentes de amígdalo-faringites no mesmo período, nada mais havia a salientar.

Nos antecedentes familiares destacava-se o pai com diabetes mellitus insulino-dependente e um irmão mais novo atópico, com alergias cutâneas e asma brônquica na infância.

Na observação a doente apresentava-se com marcada palidez da pele e das mucosas e estava sub-febril. Era visível um rash malar e livedo reticularis nas mãos, nos antebraços e nos membros inferiores. Palpavam-se adenomegalias cervicais (cadeias jugulares e ângulo da mandíbula) e axilares, sempre bilaterais, com um diâmetro de cerca de 1 cm, consistência elástica, indolores, não aderentes e sem sinais inflamatórios na pele suprajacente. Estava hemodinamicamente estável, com pulso radial de média amplitude, rítmico, frequência de 88 c.p.m. e T.A. de 100/60 mmHg. Na auscultação cardíaca havia um sopro esquerdo do esterno. O exame pulmonar era normal. No abdómen a palpação era indolor e não revelava organomegalias nem outras massas. Não havia edemas nos membros inferiores.

Os exames laboratoriais efectuados nos primeiros dias do internamento revelaram uma anemia normocrômica e normocítica com 2260000 g.v./mmc, Hgb. = 7,3 g/dl, Hct. = 20,8%. Havia anisocitose e poiquilocitose. Os leucocitos eram 4900/mmc (43% neutrófilos, 40% linfócitos e 4% de linfócitos com citoplasma hiperbasófilo) e as plaquetas eram 164000/mmc. A velocidade de sedimentação era de 68 mm e a PCR negativa.

A enzimologia estava alterada: TGO = 59, TGP = 62, LDH = 713, CPK = 589. Os valores da bilirrubina directa e total eram normais (0,10 e 1.02 mg/dl, respectivamente). As proteínas totais eram 7,1 g/dl com 2,7 g/dl na fracção gama. A Urina II era normal.

Ainda durante o internamento no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas realizou vários exames serológicos: R. Paul-Bunnell, R. Widal, R. Huddleson, Borrelia burgdorferi, febre Q, CMV, VDRL. Os resultados destes exames foram negativos. A serologia para o Toxoplasma gondii foi positiva mas só para IgG. A intradermo-reacção de Mantoux foi negativa. O TASSO era de 400 U Todd e o RA test e a Reacção de Waaler-Rose negativos. As hemoculturas e as mieloculturas também foram negativas.

O ECG, o Ecocardiograma e o RX do tórax não mostraram alterações significativas.

Havia autoanticorpos detectáveis no soro, sendo os anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos com um título de 1/500, com padrão homogéneo e os anticorpos anti-DNA nativo positivos com um título de 1/100. O anticorpo anti-SSA era negativo, mas o anti-SSB, o anti-Sm e o anti-RNP eram positivos, embora com títulos baixos. O anticorpo anti-cardiolipina era negativo. Havia hipocomplementémia, sendo o valor da fracção C3 do complemento 36,5, de C4 inferior a 8,0 e o CH100 não doseável.

Durante o internamento em Infecto-Contagiosas foi submetida à exérese de um gânglio linfático axilar, cuja histologia revelou "hiperplasia folicular e das células histiocitárias, com áreas de fibrose na paracortical e na medular;

alterações degenerativas com necrose e hialinização dos vasos em toda a extensão do gânglio”.

Inicialmente (24/4/91) medicada com prednisona numa dose de 0,5 mg/kg/dia assistiu-se a um agravamento da anemia até níveis de 5,6 g/dl de hemoglobina em 27 de Abril, pelo que se elevou a dose para 2 mg/kg/dia repartida em três tomas. Havia reticulocitose (6,8%) a TGP era de 40 e a LDH de 850 U e hiperbilirrubinémia não conjugada. O sangue aglutinava à temperatura ambiente e em laboratório confirmou-se a existência de aglutininas activas à temperatura ambiente e a 4°C. O teste de Coombs directo era positivo revelando a presença de IgG e da fracção C3d na superfície das hemáceas. O teste de Coombs indirecto era negativo, mas a haptoglobina no soro não era doseável e havia hemoglobinémia.

No mielograma os depósitos de ferro estavam diminuídos. A electroforese da Hemoglobina era normal e o doseamento dos enzimas eritrocitários (desidrogenase da glicose 6-fosfato e piruvato-quinase) mostrou valores dentro da normalidade.

A resposta com subida dos valores de hemoglobina foi modesta, pelo que se fizeram três pulsos de 1 grama de metilprednisolona em três dias consecutivos, com início em 30/4/91.

Apesar de haver alguma melhoria, a subida da hemoglobina era pouco constante, com oscilações, e demorava a atingir valores seguros. Por isso, decidimos administrar a partir de 10 de Maio imunoglobulinas por via endovenosa na dose de 400 mg/kg/dia (20 g/dia) durante cinco dias. A resposta clínica e laboratorial foi, a partir de então, consistentemente boa (Gráfico I).

Iniciou mais tarde, em 25/6, 300 mg de hidroxicloroquina por dia, tratamento que suspendeu em 17 de Setembro por terem surgido alterações nos campos visuais detectadas em exame oftalmológico.

A redução progressiva da dose de prednisona começou em 23/5, estando actualmente (Novembro/91) com 20 mg/dia. Não foi necessário repetir a administração de gama-globulina.

Mantem-se bem, com valores de hemoglobina de 13,5 g/dl e sem queixas relativas à sua doença de base além de livedo reticularis nos membros, mas tem sinais da iatrogenia da corticoterapia (facies lunar, estrias cutâneas).

DISCUSSÃO

No caso apresentado, o quadro clínico e os diversos exames laboratoriais permitiram o diagnóstico de anemia imuno-hemolítica no contexto de Lupus Eritematoso Sistémico.

A anemia hemolítica é uma complicação frequente no Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.), atingindo, conforme as sérics, 16 a 40% dos doentes (5,6,7).

LES — Anemia Imunohemolítica
Resposta Terapêutica

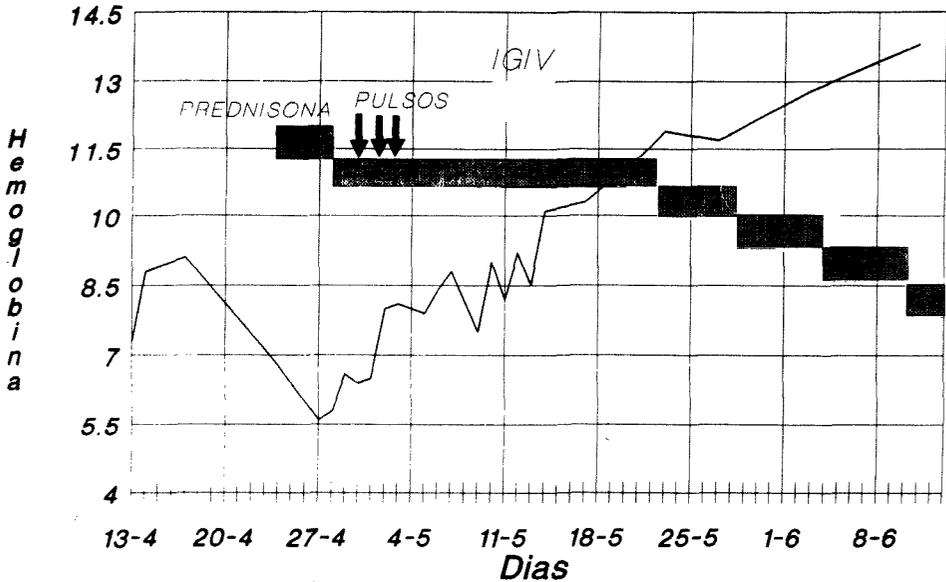


Gráfico 1

O teste de Coombs directo é quase sempre positivo (6,8), demonstrando na superfície dos glóbulos vermelhos fracções do complemento (C3 e/ou C4) e/ou imunoglobulinas da classe das IgG, capazes de provocarem a aglutinação a quente e geralmente dirigidas contra determinantes do grupo Rh (6,7). Muitas vezes o teste de Coombs directo é positivo mas não há hemólise significativa. Nesses casos, normalmente não há imunoglobulinas mas apenas fracções do complemento revestindo o eritrócito (8). Mais raramente a hemólise está associada a aglutininas frias da classe IgM (9).

Essa anemia hemolítica no L.E.S. só em 10% dos doentes tem grande expressão clínica (10), mas em contrapartida podem ocorrer graves episódios de hemólise, com queda abrupta do hematócrito e dos valores da hemoglobina, com franca reticulocitose e diminuição da haptoglobina sérica, podendo chegar a pôr em risco a vida do doente.

O tratamento da anemia hemolítica no L.E.S. deve ser conduzido conforme a gravidade demonstrada na evolução dos parâmetros laboratoriais hematológicos (11) e consiste desde logo numa primeira abordagem na administração de corticosteróides em altas doses, que prolongam a circulação dos glóbulos vermelhos fundamentalmente por diminuírem, nas células do Sistema Reticulo-Endotelial (S.R.E.), o número de receptores para o Fc das imunoglobulinas e para as fracções do complemento que revestem os eritrócitos. Apenas 20% dos doentes assim tratados atingem uma remissão da anemia hemolítica (12). As

opções terapêuticas que restam não diferem daquelas que existem para as anemias imunohemolíticas noutro contexto clínico. Se ao fim de três semanas de tratamento com altas doses de corticosteróides não há uma resposta satisfatória, é lícito considerar a esplenectomia e/ou o uso de fármacos imunossupressores (13).

A esplenectomia elimina o principal local de sequestração e destruição dos glóbulos vermelhos afectados, induzindo uma remissão completa em cerca de 2/3 dos doentes e uma remissão parcial (exigindo a administração de doses diárias de prednisona inferiores a 15 mg) em cerca de 20% dos casos (14).

Quando a terapêutica com corticosteróides e a esplenectomia não conseguem controlar a situação, a alternativa são os imunossupressores — azatioprina, vincristina ou ciclofosfamida, que irão ser eficazes em 50% desses casos (12,14) provavelmente actuando diminuindo a produção de anticorpos.

Um fármaco que tem sido ensaiado, com algum sucesso, em casos refractários a todas estas modalidades terapêuticas é o danazol, um esteróide androgenizante que parece actuar diminuindo os receptores Fc dos monócitos, normalizando a relação entre os linfócitos T “helper” e “supressor” e aumentando a resistência osmótica dos eritrócitos (14,15).

No entanto, todas estas opções de tratamento, além de falíveis num número apreciável de casos, não estão de modo algum isentas de riscos ou inconvenientes sérios.

Se a corticoterapia em altas doses, sobretudo se mantida por muito tempo, está ligada a efeitos secundários frequentemente inaceitáveis, é muitas vezes obrigatória, até para controlar outras manifestações graves do L.E.S. que podem ocorrer associadas à anemia hemolítica, já a esplenectomia é uma opção que, até por ser irreversível, obriga a uma reflexão muito cuidadosa antes da decisão. De facto, além dos riscos inerentes à cirurgia, a ausência de baço poderá predispor estes doentes a um maior risco de infecções graves como sepsis, sobretudo por agentes capsulados (16), ocorrência sempre a temer em indivíduos que, na maior parte das vezes, vão estar sujeitos, ao longo da evolução da doença, a outras terapêuticas fortemente depressoras do sistema imunitário.

Os agentes citotóxicos têm efeitos depressores na medula óssea e poderão ser mutagénicos e carcinogénicos, além de que, pelo seu efeito imunossupressor, também predispoem para uma das maiores ameaças à sobrevivência dos doentes com L.E.S. — a infecção.

O danazol não parece ser mal tolerado quando utilizado com esta indicação (14). No entanto, os efeitos virilizantes costumam ser tanto mais acentuados quanto mais jovem é o doente e os riscos de toxicidade hepática são sempre de temer na utilização de androgénios.

Por tudo isto, é lícito procurar alternativas terapêuticas eficazes e com menores efeitos acessórios. As IGIV, através do seu efeito imunomodulador, pelo sucesso que obtiveram no tratamento de citopenias de etiologia auto-

-imune e por a sua administração comportar poucos riscos sérios para o doente (Quadro IV), afiguraram-se como uma alternativa a ensaiar (19,20,3,2,4) neste tipo de situação.

No caso da nossa doente, a ausência de resposta à terapêutica inicial com prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia levou à subida da dose para 2,0 mg/kg/dia e mesmo à realização de três pulsos de 1 g de metilprednisolona em dias consecutivos dada a gravidade da hemólise.

A resposta surgiu ao fim de poucos dias, mas a subida da hemoglobina e do hematócrito era oscilante e pouco consistente (Figura 1), demorando a atingir valores laboratoriais que pudessem ser considerados clinicamente seguros.

Foi então decidida a administração de IGIV em doses semelhantes às comumente utilizadas no tratamento de outras citopenias auto-imunes — 400 mg/kg/dia, durante cinco dias consecutivos (21). Os inconvenientes e riscos de outras intervenções alternativas — esplenectomia, imunossuppressores — não nos pareceram justificadas perante a possibilidade de tomar esta opção praticamente atóxica e cujo principal inconveniente continua a ser o custo elevado.

A resposta passou a ser a partir de então uma melhoria progressiva e consistente dos parâmetros laboratoriais hematológicos, deixando a impressão de terem sido então definitivamente ultrapassados os mecanismos etipatogénicos que estavam na base do episódio hemolítico.

Apesar de não ser possível concluir de forma inequívoca que foram as IGIV as responsáveis da grande melhoria notada (Gráfico I), até porque, por não nos parecer lícito aguardar mais tempo por um eventual efeito positivo da corticoterapia entretanto administrada, o efeito observado poderia ser conotado com essa terapêutica, a evolução positiva foi de tal forma coincidente com a administração das IGIV que a associação nos parece extremamente provável.

Além de ter possibilitado o controlo da crise hemolítica nesta doente, é de realçar que até agora (e já é possível um recuo de nove meses) não só não foi necessária nova administração de IGIV como até tem sido possível uma diminuição progressiva das doses de corticoesteróides.

CONCLUSÕES

A descoberta das capacidades imunomoduladoras da administração endovenosa de imunoglobulinas em altas doses, além de representar um considerável avanço terapêutico nalgumas entidades clínicas, tem constituído uma importante fonte de debate sobre os mecanismos subjacentes à sua acção que vem acrescentando novos dados para o estudo da patogenia das doenças causadas por perturbações do sistema imunitário.

Na realidade, a utilização clínica das IGIV ultrapassou há muito o tratamento dos estados de imunodeficiência primária e secundária, para incluir a terapêutica de muitas situações nas quais parece estar subjacente uma imunoregulação inadequada (Quadro I) (3,22).

QUADRO I**Indicações Terapêuticas das IGIV***Tratamento substitutivo*

- A. Hipogamaglobulinémias congénitas
- B. Hipogamaglobulinémias adquiridas
 - Leucémia linfática crónica
 - Mieloma múltiplo
 - Sepsis neonatal
 - Receptores de transplante de medula óssea
 - Receptores de transplante renal
 - Queimados, politraumatizados, pós-cirurgia extensa, sepsis
 - Imunossupressão por fármacos
 - Infecções virais ou bacterianas graves

Tratamento imunoadjuvante

- SIDA pediátrico

Tratamento imunomodelador

- A. Eficácia demonstrada
 - Púrpura trombocitopénica imune aguda ou crónica
 - Púrpura trombocitopénica imune no SIDA
 - Doença de Kawasaki
- B. Eficácia possível
 - Anemia hemolítica autoimune
 - Neutropénia autoimune
 - Eritroblastopénia autoimune
 - Isoimunização Rh
 - Hemofilia com anticorpos anti-factor VIII
 - Púrpura trombocitopénica trombótica
 - Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica
 - Síndrome de Guillan-Barré
 - Esclerose lateral amiotrófica
 - Miastenia gravis
 - Colite ulcerosa
 - Doença de Crohn
 - Estomatite aftosa
 - Penfigóide bulhoso
 - Uveíte crónica
 - Diabetes mellitus tipo I
 - Síndrome da fadiga crónica
 - Síndrome do anticorpo anti-fosfolípido com abortos de repetição
 - Polimiosite
 - Vasculites sistémicas
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artrite reumatóide
 - Artrite crónica juvenil
 - Doenças auto-ímmunes + infecção

Adaptado de (2)

Para tentar explicar esta actividade imunomoduladora têm sido propostos vários mecanismos de acção (Quadro II) (2,4). Assim, a administração de imunoglobulinas IgG em doses supra-fisiológicas (as doses diárias de IGIV administradas na maioria destas situações corresponde a cerca de dez vezes a quantidade de IgG produzidas normalmente no mesmo intervalo de tempo (23) iria "inundar" os receptores do S.R.E. para os Fc, que ficariam indisponíveis para se ligarem a outras imunoglobulinas. Este seria um dos mecanismos aceites nas citopenias auto-imunes como, por exemplo, a Púrpura Trombocitopénica Idiopática (24,23,25). As células sanguíneas revestidas de imunoglobulinas teriam a sua circulação prolongada por estarem bloqueados os mecanismos responsáveis pelo seu reconhecimento e destruição.

QUADRO II

Mecanismos de Acção das IGIV

A. Nas Imunodeficiências

- Substituição dos anticorpos

B. Nas Infecções virais e bacterianas

- Anticorpos específicos antibacterianos ou antivirais
- Anticorpos anti-toxina
- Bloqueio do reconhecimento das células infectadas, impedindo as lesões tecidulares causadas pelo sistema imunológico

C. Nas Doenças Autoimunes (Imunomodulação)

- Bloqueio do sistema retículo-endotelial (SRE) através da ocupação dos receptores Fc (FcR) pelas porções Fc das imunoglobulinas, tornando-os indisponíveis para outros alvos (imunoglobulinas ou imunocomplexos)
 - Supressão inespecífica da síntese de anticorpos, por um mecanismo de retro-controlo negativo ligado à administração de grandes quantidades de anticorpos
 - Estimulação da função dos linfócitos T supressores ou citotóxicos e/ou redução da actividade dos linfócitos T "helper", modificando também a produção de citocinas
 - Interação inespecífica com os imunocomplexos, modificando a relação antigénio — anticorpo com alteração da solubilidade, da capacidade de remoção pelo SRE e da activação do complemento
 - Atenuação da activação do sistema do complemento (fracções C3 e C4)
 - Acções mediadas por anticorpos anti-idiotipos, opondo-se aos efeitos de autoanticorpos patogénicos
-

Um outro mecanismo seria simplesmente um "feed-back" negativo que o excesso de imunoglobulinas provocaria, levando a que os mecanismos de produção de anticorpos freassem a sua actividade (26,27).

Os vários tipos de linfócitos também seriam modificados, quer no seu número relativo, quer na sua capacidade de produção de citocinas (28,29).

Uma diminuição da actividade das células T "helper" e da quantidade de citocquinas por elas libertada seria uma explicação para o importante e rápido efeito benéfico das IGIV na doença de Kawasaki (30).

Uma interacção inespecífica com os imunocomplexos levaria, por um lado, a uma alteração da sua solubilidade interferindo, por isso, na precipitação desses imunocomplexos nos locais onde originariam doença (2). Isso explicaria o efeito positivo por vezes verificado nalguns casos de nefropatia do L.E.S. (31).

É também possível uma interacção do mesmo tipo com as fracções do complemento que teria como resultado final uma atenuação das acções mediadas por esse sistema (32).

Um dos prováveis mecanismos de acção mais atraente é o que se liga ao conceito de rede imunitária e de reacções devidas a anticorpos anti-idiotipo (33,34,35).

Segundo estes conceitos, existirão anticorpos dirigidos contra outros anticorpos produzidos pelo indivíduo e que o protegeriam contra uma agressão provocada pelo próprio sistema imunitário. Assim, será possível que estejam a ser constantemente produzidos auto-anticorpos dirigidos contra uma determinada estrutura ou órgão mas, simultaneamente, o organismo produzirá um anticorpo contra esse auto-anticorpo (anticorpo anti-idiotipo) que neutralizará a sua acção deletéria.

O sistema imunitário seria, desta forma, "auto-controlado" por anticorpos dirigidos contra os idiotipos de outros anticorpos que, sem este mecanismo, poderiam provocar danos no próprio organismo. Esses anticorpos anti-idiotipo provocarão certamente, por sua vez, uma resposta anti-idiotípica dirigida contra eles próprios e, assim, vão surgir sucessivas gerações de respostas do género idiotipo - anti-idiotipo (36). É nisso que se baseia a conceito de rede imunitária.

Para surgir uma doença auto-imune não bastaria que houvesse um determinado anticorpo com um idiotipo dirigido contra um epitopo do próprio indivíduo. A doença só existiria quando falhasse o mecanismo de controlo, isto é, quando não fosse produzido um anticorpo anti-idiotipo capaz de neutralizar a actividade potencialmente patogénica do primeiro.

No soro normal podem ser detectadas quantidades muito pequenas de autoanticorpos e de anticorpos anti-idiotipos dirigidos contra esses autoanticorpos (4). Os mecanismos de acção desses anticorpos anti-idiotipos são vários e encontram-se resumidos no Quadro III.

As IgG concentradas que constituem as IGIV são preparadas a partir do plasma de uma grande quantidade de dadores (entre 2000 e 10000) (37). Um grama dessas IgG contém cerca de 400 milhões de moléculas, capazes de reconhecer aproximadamente 10 milhões de determinantes antigénicos (epitopos) diferentes (23). Entre esses anticorpos existirão muitos com especificidade anti-idiotípica, provavelmente oriundos de indivíduos que recuperaram de determinada doença auto-imune ou que a mantiveram sempre numa fase

QUADRO III

Mecanismos de Acção dos Anticorpos Anti-idiotipo

-
- A. Neutralização do auto-anticorpo ao formar um dímero idiotipo - anti-idiotipo, bloqueando a reacção auto-anticorpo (idiotipo) - antigénio (epitopo) e facilitando a remoção do complexo pelo sistema retículo-endotelial.
- B. Interferência com linfócitos T com funções imunoreguladoras, modificando a produção de citoquinas.
- C. Ligação aos receptores dos linfócitos B para o antigénio (que são uma imunoglobulina com o seu idiotipo), bloqueando-os, que origina uma diminuição na produção de anticorpos (auto-anticorpos).
-

sub-clínica (4,38). Alguns desses anticorpos anti-idiotipos serão dirigidos contra os idiotipos específicos de um autoanticorpo (39). Outros serão menos específicos e estarão dirigidos contra uma parte do Fab comum a várias moléculas de imunoglobulina que constituem os auto-anticorpos e poderão, assim, ser capazes de neutralizar uma variedade deles, o que aumentará muito a sua eficácia global (40,41).

Tudo isto abre perspectivas inovadoras para a utilização de anticorpos monoclonais ou de anticorpos (ou apenas parte deles) fabricados por engenharia genética e que terão uma função anti-idiotípica, dirigidos para o tratamento de doenças auto-imunes.

As vantagens desse tipo de abordagem são óbvias, pois além de tornar desnecessária a administração de milhões de moléculas de imunoglobulinas

QUADRO IV

Complicações Associadas ao Uso de IGIV

-
- Reacções alérgicas*
 - Dores abdominais**
 - Sensação de opressão torácica**
 - Arrepios**
 - Náuseas**
 - “Flushing”***
 - Dispneia, pieira**
 - Cefaleias**
 - Hemólise***
 - Trombose***
-

* Raras, podem ser muito graves nos indivíduos com déficit de IgA (17)

** Desaparecem geralmente com a redução da velocidade de administração

*** Muito raras, podem surgir no indivíduo idoso (18)

uma vez que se passa a utilizar somente aquelas que são eficazes, permitirá ultrapassar os maiores problemas relacionados com as IGIV: o seu elevado custo e dificuldade de obtenção devido ao grande número de dadores necessário (4).

Devido a este efeito modulador do sistema imunitário, as IGIV têm sido utilizadas, com um êxito considerável, em várias doenças do fôro reumatológico (Quadro I). Em relação à Artrite Reumatóide, os estudos efectuados (42,43,44,45) envolveram sempre doentes com formas de evolução relativamente longas, muitas vezes grave e que já tinham abandonado várias terapêuticas “de fundo” por perda de eficácia ou por efeitos adversos. Nos 67 doentes que esses estudos englobam, os resultados são bons do ponto de vista clínico em mais de 50% dos casos, embora a melhoria seja, na maior parte das vezes, transitória.

Na Artrite Crónica Juvenil também há várias referências ao seu emprego na forma de início sistémico, muitas vezes com sucesso clínico e laboratorial (46,47,48,2). Também nesta situação, contudo, o efeito é muitas vezes passageiro e, após a recaída, é frequente não se conseguir nova remissão com IGIV.

No Síndrome de Felty só há referência ao relato de um caso, sem resultado positivo (2).

O emprego das IGIV na Doença de Kawasaki está já hoje bem estabelecido. Diversos trabalhos (3,49,50,51,52,53) concluem haver vantagem na associação de IGIV ao ácido acetil-salicílico. As IGIV deverão ser administradas em dose única e, de preferência, nos primeiros dias da doença. Há uma nítida melhoria na actividade inflamatória e uma diminuição significativa do risco de envolvimento das artérias coronárias.

Num ensaio em que foram utilizadas IGIV no tratamento de Vasculites Sistémicas com serologia positiva para o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) — dois casos de Granulomatose de Wegener e outros dois Poliarterite envolvendo pequenos vasos — registou-se uma melhoria clínica em todos, embora não acompanhada de redução dos níveis séricos de ANCA (54).

As IGIV foram também já utilizadas com sucesso na terapêutica da Polimiosite do adulto e na criança (55,56). Também no Síndrome dos Anticorpos Anti-fosfolípidos com Abortos de Repetição o seu emprego teve êxito (57,58).

Mais especificamente em relação ao L.E.S., a experiência baseia-se em relatos de casos esporádicos. Numa doente em idade pediátrica e vasculite grave (59) houve melhoria nítida após administração de IGIV, com recaída seis semanas após a última infusão mensal a que foi sujeita durante seis meses. Um novo ciclo de tratamento resultou em nova remissão clínica e laboratorial da doença. Os mesmos autores descrevem um outro caso tratado com IGIV numa fase de inactividade da doença em que não se assistiu a qualquer melhoria clínica ou laboratorial.

Num outro trabalho (60) é relatada a experiência em dois casos de Pericardite lúpica onde foi notada franca melhoria sintomática durante a infusão, com cura da pericardite após um intervalo de duas a quatro semanas.

Um caso de L.E.S. com envolvimento grave do Sistema Nervoso Central (S.N.C.), sem qualquer melhoria após tratamento com corticosteróides e imunossuppressores, registou grande melhoria depois da administração de IGIV (31).

Já em relação ao envolvimento renal no L.E.S. os resultados nem sempre são concordantes. Há autores que descrevem uma melhoria clínica, laboratorial e histológica em doentes com glomerulonefrite lúpica resistente à corticoterapia e aos agentes imunossuppressores (61). Outros autores (62) também relatam dois casos com melhoria em glomerulopatias com síndrome nefrótica, acompanhadas de melhoria nos parâmetros laboratoriais e, num dos casos, com melhoria comprovada na histologia, tendo-se notado uma redução dos imunocomplexos depositados nos glomérulos. Contudo, há um trabalho (31) em que num doente com envolvimento do S.N.C. e do rim se assistiu a uma melhoria do quadro neurológico mas a um agravamento muito pronunciado da função renal. Os autores atribuíram esse agravamento a uma possível modificação nas propriedades físico-químicas dos imunocomplexos depositados nos glomérulos, que numas vezes seriam solubilizados e noutras, eventualmente, a sua precipitação iria até ser facilitada.

Nas citopenias do L.E.S. os resultados da terapêutica com IGIV também não são uniformes: num caso de lupus pediátrico (63) com trombocitopenia auto-imune em que a corticoterapia estava a causar uma obesidade excessiva (aumento ponderal de cerca de 25 kg) e em que a esplenectomia e a terapêutica com vincristina tinham sido recusadas, a infusão de IGIV originou francas remissões, embora temporárias, tendo sido necessários três ciclos de tratamento em pouco mais de um ano. Há outras referências a melhorias transitórias na trombocitopenia do L.E.S., mas outros autores (20) descrevem um caso em que, a par da melhoria do envolvimento renal, há rápida melhoria dos níveis séricos da hemoglobina e hematócrito, dos linfócitos e das plaquetas após a administração de IGIV. Outros trabalhos referem uma melhoria espectacular na anemia hemolítica auto-imune do L.E.S. (19) e da leucopenia e trombocitopenia (31), sempre acompanhados de melhoria dos parâmetros laboratoriais indicativos de actividade da doença (anticorpos anti-DNA, CH100). Neste último trabalho são ainda feitas referências a melhoria da trombocitopenia auto-imune no L.E.S. após tratamento com IGIV.

Se analisarmos estes resultados na globalidade e os confrontarmos com o êxito também por nós obtido no caso clínico que descrevemos, parece ser possível reafirmar que será lícita a utilização de IGIV em Reumatologia. Isto é particularmente verdadeiro pelo menos nas situações em que existem manifestações graves de actividade da doença que urge controlar rapidamente e para as quais as formas alternativas de tratamento comportam muitos mais riscos ou são, logo à partida, recusadas pelo doente. As doenças que evoluem por surtos de agravamento são provavelmente aquelas que constituem para já a melhor indicação, pois o resultado das IGIV será mais facilmente demonstrável. Além disso, neste tipo de situações, é quase sempre possível delinear à partida um

objectivo que se pretende alcançar com a terapêutica. Uma vez atingido esse objectivo será então possível suspender esse tratamento que é tão dispendioso.

No entanto, dada a escassa experiência que se tem com este tipo de tratamento, continuam a ser necessários estudos que demonstrem de forma inequívoca o valor real das IGIV nestas situações. A utilidade do seu emprego em formas de evolução mais insidiosa ainda está por comprovar. Uma outra eventual indicação que, no nosso entender, terá interesse avaliar, será a profilaxia das infecções nos doentes submetidos a altas doses de corticosteróides e imunossuppressores. De facto, esses doentes ficam secundariamente imunodeprimidos e a mortalidade por infecção constitui um risco importante nestes casos.

BIBLIOGRAFIA

1. IMBACH P., BARANDUN S., D'APPUZZO V. et al: "High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood". *Lancet*; 1:1128, 1981.
2. CAMPS M.T., RIO I.D., BELMONTE M. et al: "Utilidad terapeutica de las altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas en reumatología". *Rev Esp Reumatol*; 18:135, 1991.
3. BERCKMAN S.A., LEE M.L., GALE R.P.: "Clinical Uses of Intravenous Immunoglobulins". *Ann Intern Med*; 112:278, 1990.
4. DWYER J.M.: "Manipulating the Immune System with Immune Globulin". *N Engl J Med*; 326:107, 1992.
5. GRIGOR R., EDMONDS J., LEWKONIA R.: "Systemic Lupus Erythematosus. A prospective analysis". *Ann Rheum Dis*; 37:121, 1978.
6. HUGHES G.R.V.: "Systemic Lupus Erythematosus" in *Connective Tissue Diseases*. London, Blackwell Scientific Publications, 3rd Ed, 1987.
7. SHOENFELD Y., SCHWARTZ R.S.: "Hematologic Manifestations" in Schur P.H. (ed): *The Clinical Management of Systemic lupus Erythematosus*. Orlando, Florida, Grune & Stratton, 1983.
8. SCHUR P.H.: "Clinical features of SLE" in *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 3rd Ed, 1989.
9. LAURENCE J., NACHMAN R.: "Hematologic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus" in Lahita R.G. (ed): *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, John Wiley & sons, 1986.
10. STEINBERG A.D.: "Systemic Lupus Erythematosus" in *Cecil's Textbook of Medicine* Philadelphia, WB Saunders Company, 18th Ed, 1988.
11. BUDMAN D.R., STEINBERG A.D.: "Current concepts of the hematologic aspects of Systemic lupus Erythematosus". *Ann Intern Med*; 86:220, 1987.
12. PETZ L.D., GAWATY G.: "Management of autoimmune hemolytic anemias" in *Acquired Immune Hemolytic Anemia*. New York, Churchill Livingstone, 1980.
13. STEINBERG A.D.: "Management of Systemic Lupus Erythematosus" in *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, WB saunders Company, 3rd Ed, 1989.
14. CHAN A.C., JACK K.: "Danazol Therapy in Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with SLE" *J Rheumatol*; 18:280, 1991.
15. AHN Y.S., HARRINGTON W.J., MYLVAGANAN R.M. et al: "Danazol Therapy for Autoimmune hemolytic Anemia". *Ann Intern Med*; 102:298, 1985.

16. MASRR H., FAUCI A.S.: "Infection in the Compromised Host" in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw Hill, 11th Ed. 1987.
17. WOODRUFF R.K., GRIGG A.P., FIURKIN F.C. et al: "Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients" (Letter). *Lancet*; 2:217, 1986.
18. WADSWORTH C., HANSON L.A.: "IgA in commercial gammaglobulin preparations" *Scand J Immunol*; 5:15, 1976.
19. POGLIANI E.M., ARIENTI F., MAGNI S. et al: "L'impiego delle immunoglobuline endovene (IVIG) nell'anemia emolitica autoimmune (AIHA)" in *Impiego Clinico delle Immunoglobuline Endovena: Presente e Futuro*. Milano, Grafiche Mazuchelli ed, 1989.
20. AKASHI K., NAGASAWA K., MAYUMI T. et al: "Successful Treatment of Refractory Systemic Lupus Erythematosus with Intravenous immunoglobulins". *J Rheumatol*; 17:375, 1990.
21. JACOBS P., WOOD L.: "The comparison of gammaglobulin to steroids in treating adult immune thrombocytopenia — an interim analysis". *Blut*; 59:92, 1989.
22. BUCKLEY R.H., SCHIFF R.I.: "The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases". *N Engl J Med*; 325:110, 1991.
23. IMBACH P., BARANDUN S., COTTIER H. et al: "Immunomodulation by Intravenous Immunoglobulin". *Am J Paediat Hematol Oncol*; 12:134, 1990.
24. IMBACH P., JUNGI T.W.: "possible mechanisms of i.v. immunoglobulin treatment in childhood ITP". *Blut*; 46:117, 1983.
25. FEHR J., HOFMANN V., KAPPELER U.: "Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by highdose intravenous gamma globulin". *N Engl J Med*; 306:1254, 1982.
26. IMBACH P.: "Preface" in *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*. London, Academic Press, 1991.
27. BUSSEL J., PAHWA S., PORGES A. et al: "Correlation of in vitro antibody synthesis with outcome of intravenous gammaglobulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura". *J Clin Immunol*; 6:50, 1986.
28. DELFRAISSY J.F., TCHERINIA G., LAURIAN Y. et al: "Supressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura". *Br J Haematol*; 60:315, 1985.
29. ENGELHARD D., WANER J.L., KAPOOR N. et al: "Effect of intravenous immune globulin on natural killer cell activity: possible association with autoimmune neutropenia and idiopathic thrombocytopenia". *J Pediatr*; 108:77, 1986.
30. SCHULMAN S.T.: "Kawasaki disease and IVIG: What's going on here?" in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
31. CORVETTA A., BITTA R., GABRIELLI A. et al: "Use of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: Report of three cases". *Clin Exp Rheumatol*; 7:295, 1989.
32. NYDEGGER U.S.: "Hypothetic and Established Action Mechanisms of Therapy with Immunoglobulin G" in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
33. JERNE N.K.: "Towards a network theory of the immune system" *Ann Immunol (Inst. Pasteur)*; 125C:373, 1974.
34. COUTINHO A.: "Beyond clonal selection and network". *Immunol Rev*; 110:63, 1989.
35. JERNE N.K.: "The immune system: a web of V-domains". New York Academic Press, 1976.
36. KEARNEY J.F.: "Idiotypic networks" in Paul W.E. (ed) *Fundamental Immunology*, New York, Raven Press, 2nd Ed, 1989.

37. SILVA M.D., MAIA M.C.: "Imunoglobulinas Humanas Endovenosas na Prática Clínica". *Rev Port Reumatol*; 15:335, 1991.
38. TANKERSLEY D.L., PRESTON M.S., FINLAYSON J.S.: "Immunoglobulin G dimmer: an idiotype-anti-idiotype complex". *Molec Immunol*; 25:41, 1988.
39. SULTAN Y., KATZCHKINE M.D., MAISONNEUVE P.: "Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin". *Lancet*; 2:765, 1984.
40. FONG S., CHEN P.P., GILBERTSON T.A. et al: "expression of three cross-reactive idiotypes on rheumatoid factor autoantibodies from patients with autoimmune diseases and seropositive adults". *J Immunol*; 137:122, 1986.
41. DIETRICH G., ROSS F., SULTAN Y. et al: "IVIG and regulation of autoimmunity through the idiotypic network" in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
42. COMBE B., COSSO B., CLOT J. et al: "Human placenta-eluted gammaglobulins in immunomodulating treatment of rheumatoid arthritis". *Am J Med*; 78:920, 1985.
43. HELMKE K., HATZ H., BECKER H. et al: "Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatoid arthritis" in 3rd Conference on Intravenous Immunoglobulin, Interlaken, Switzerland, 1991 (abstract) in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
44. TUNNIATI B., BELLEKI A., VENEZIANI M.: "Use of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatoid arthritis: a pilot study of 7 patients" in 3rd Conference on Intravenous Immunoglobulin, Interlaken, Switzerland, 1991 (abstract) in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
45. CORVETTA A., LUCHETTI M.M., POMPONIO G. et al: "Effect of High-dose Intravenous Immunoglobulin in Rheumatoid arthritis" in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
46. ROIFMAN C.M., LAXER R.M., GELFAND E.W. et al: "Treatment of systemic juvenile arthritis with intravenous serum gammaglobulin". *Clin Res*; 36:446A, 1988.
47. GROOTHOFF J.W., VAN LEEUWEN E.F.: "High-dose intravenous gammaglobulin in chronic systemic juvenile arthritis". *Br Med J (Clin Res)*; 296:1362, 1988.
48. GONZALEZ B., SEPULVEDA C., GODOY C. et al: "Effect of high-dose intravenous gammaglobulin on peripheral T-cell subsets from systemic onset juvenile arthritis patients" in 3rd Conference on Intravenous Immunoglobulin, Interlaken, Switzerland, 1991 (abstract) in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.
49. FURUSHO K., KAMIYA T., NAKANO H. et al: "High-dose intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease". *Lancet*; II:1055, 1984.
50. NEWBURGER J.W., TAKHASHI M., BURNS J.C. et al: "The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin". *N Engl J Med*; 315:341, 1986.
51. NEWBURGER J.W. for the U.S. Multicenter Kawasaki Study Group: "Preliminary results of multicenter trial of IVGG treatment of Kawasaki disease with single-infusion vs. four-infusion regimen" *Pediatrics Research*; 7:22A (abstract 119), 1990.
52. ROWLEY A.H., SHULMAN S.T.: "What is the status of intravenous gamma-globulin for Kawasaki Syndrome in the US and Canada?" *Pediatr Infect Dia J*; 7:463, 1988.
53. PRIEUR A. — M.: "Syndrome of Kawasaki" *Arq Reumatol*; 13:141, 1991.
54. LOCWOOD C.M.: "Therapeutic opportunities in systemic vasculitis" in Imbach P. (ed) *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*, London, Academic Press, 1991.

55. ROIFMAN C.M., SCHAFFER F.M., WACHSMUTHS. E. et al: "Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy". JAMA; 258:513, 1987.
56. LANG B.A., SILVERMAN E.D., MURPHY G.E. et al: "Follow-up of intravenous immune serum globulin treatment in childhood inflammatory myopathies". Arthritis Rheum; 31 (supl):S117, 1988.
57. CARRERAS L.O., PÉREZ G.N., VEGA H.R. et al: "Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: Successful treatment with gammaglobulin". Lancet; 2:393, 1988.
58. KANZ L., ENGLER H., LOHR G.W.: "Suppression of Lupus-Type Circulating Antibodies with High-dose i.v. Gammaglobulin". Blut; 55:395 (abstract 378), 1987.
59. GAEDICKE G., TELLER W.M., KOHNE E. et al: "Ig therapy in systemic lupus erythematosus — two case reports". Blut; 48:387, 1984.
60. HJORTKJOER P.H., NIELSEN H., HANSAN M. et al: "High-dose immunoglobulin therapy in pericarditis caused by SLE". Scand J Rheumatol; 19:91, 1990.
61. LIN C.Y., HSU H.C., CHIANG H.: "Improvement of Histological and Immunological change in Steroid and Immunossupresive drugresistant Lupus Nephritis by High-dose Intravenous Gammaglobulin". Nephron; 53:303, 1989.
62. LIPWICK R.N., TSOKOS G.C., BRAY G.L. et al: "Autoimmune thrombocytopenia in pediatric systemic lupus erythematosus: Alternative therapeutic modalities". Clin Exp Rheumatol; 8:315, 1990.

O PIROXICAM¹ NO TRATAMENTO DAS AGUDIZAÇÕES DA ESPONDILARTROSE LOMBAR

M. VIANA DE QUEIROZ²

RESUMO

Visando estudar a eficácia e a tolerância de uma nova via de administração do piroxicam, a intramuscular, efectuamos um ensaio clínico em 31 doentes, sendo 9 do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 20 e os 70 anos.

Todos os doentes sofriam de espondilartrose lombar confirmada radiologicamente.

Todos os doentes estavam em surto de agudização.

O Piroxicam foi administrado na dose de 20 mg/dia, e a duração do trabalho foi de uma semana, sendo os doentes observados no primeiro dia, e no fim de 3 a 7 dias de tratamento, respectivamente.

Constituíram critérios de avaliação da eficácia do fármaco as dores espontâneas, ao movimento e à pressão, a limitação de movimentos, o sinal de Schöber, a distancia dedos/solo e, ainda, as opiniões globais do médico e dos doentes.

Concluíram o ensaio 28 doentes, tendo um deixado de comparecer às consultas de controlo, e dois interrompido o tratamento por efeitos adversos.

Verificou-se uma melhoria em todos os parâmetros estudados em 86% dos doentes.

Efeitos adversos surgiram em quatro doentes, tendo dois referido dor no local da injeção e outros dois epigastralgias.

¹ Feldene ® IM. - Pfizer

² Professor Associado de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.
Chefe de Serviço de Reumatologia do H.S.M.

Pensamos, em conclusão, que o piroxicam por via intramuscular constitui uma boa opção terapêutica no tratamento das agudizações das lombalgias em doentes com espondilartrose lombar.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of a new formulation of piroxicam I.M., in 31 patients, 9 males and 22 females, aged 20 to 70 years, with acute exacerbation of lombar spondylarthrosis, radiologically confirmed.

Piroxicam was administered in the dosage of 20 mg/day and the duration of the study was one week, with visits at day 1, 3 and 7.

The evaluation criteria of the efficacy was: espontaneous, movement and pression pain, limitation of movements, Schober sign, finger/soil distance and the global evaluation of both physician and patient.

28 patients concluded the study. One patient failed to attend control visits and two suspended the treatment due to side effects.

There was improvement of all the parameters in 86% of the patients.

Four patients reported side effects. Two of them reported pain in the site of injection and the other epigastralgia.

We conclude that piroxicam I.M. is a good therapeutic option in the treatment of acute exacerbations of lombar spondylarthrosis.

O Piroxicam é um dos anti-inflamatórios não esteróides mais usado em reumatologia. (1,2,3,4,5).

O objectivo deste estudo consistiu em avaliar a eficácia e a tolerância de uma nova via de administração, a intramuscular, nas situações agudas de doentes sofrendo de espondilartrose lombar.

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram neste trabalho 31 doentes, sendo 9 do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 20 e 70 anos.

O diagnóstico de osteoartrose assentou em critérios de ordem clínica, sendo confirmado por alterações radiológicas traduzidas por estreitamento do espaço articular intervertebral, por esclerose óssea sub-condral das vértebras adjacentes, e por osteofitose.

Consideramos situação aguda o aparecimento súbito de um episódio de lumbago.

Constituíram critérios de exclusão a história anterior de hipersensibilidade ou de intolerância ao piroxicam ou a qualquer outro anti-inflamatório não esteróide, a presença de úlcera péptica, gastrite ou antecedentes pessoais de

doença péptica; doentes com afecções renais, hepáticas ou hematológicas; a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides ou analgésicos nos três dias que precederam o início do estudo; a ingestão de anticoagulantes ou de lítio; as mulheres grávidas e no período de lactação; os doentes com história de alcoolismo, abuso de drogas ou psicose, e finalmente, os doentes que tivessem participado em ensaios clínicos no mês anterior à realização deste estudo.

Todos os doentes deram o seu acordo oral antes do início deste trabalho.

O ensaio foi aberto e teve a duração de uma semana, tendo os doentes sido observados no primeiro dia, e ao fim de 3 e 7 dias de de tratamento.

O Piroxicam foi administrado na dose de 20 mg/dia, por via intramuscular.

Constituíram critérios de avaliação da eficácia do fármaco as dores espontânea e ao movimento medidas numa escala visual analógia graduada de 0 (sem dor) a 20 (dor insuportável); a dor à pressão classificada em ausente, ligeira, nítida, com contracção, e com contracção e movimento de defesa; a limitação de movimentos medida em percentagem do normal; o sinal de Schober subdividido em positivo ou negativo conforme era inferior ou superior a 10/13 cm; a capacidade de os doentes levarem os dedos da mão ao solo sem flectirem os joelhos (distancia dedos/solo) e, ainda, as opiniões globais do médico e dos doentes no que concerne à eficácia em termos de excelente, boa, moderada e ineficaz, e no que diz respeito às tolerâncias geral e local em termos de excelente, boa, moderada ou má.

RESULTADOS

Completaram o estudo 28 doentes, tendo um dos doentes deixado de comparecer às consultas de controlo, e dois interrompido o tratamento por efeitos adversos.

A dor espontânea que no início do tratamento tinha um valor médio de 12,7 baixou ao fim do tratamento para um valor médio de 4,8; a dor ao movimento desceu de um valor médio de 14,8 para um valor médio de 6,3; a dor à pressão que no início do tratamento era nítida em 4 doentes, com contracção em 20, e com contracção e movimento de defesa em 7, passou a ausente em 2 doentes, muito ligeira em 23 e manteve-se nítida em 3 (Fig. 1); a limitação de movimentos que no início do estudo era de 50% do normal em 10 doentes, 75% do normal em 20 e 100% do normal em 1, estava no fim do ensaio normal em 5 doentes, com limitação de 25% do normal em 19 e com 50% do normal em 4 (Fig. 2); o teste de Schober que inicialmente era positivo em 29 doentes e negativo em 2, negativo em 4 doentes ao fim do tratamento; a distância dedos/solo que no começo do ensaio era impossível de efectuar em todos os doentes, normalizou-se em 5 doentes e melhorou parcialmente em 23.

No que diz respeito à opinião global do médico, este considerou a eficácia do fármaco excelente em 5 doentes, boa em 20 e fraca em 3; a tolerância geral

Dor a Pressão

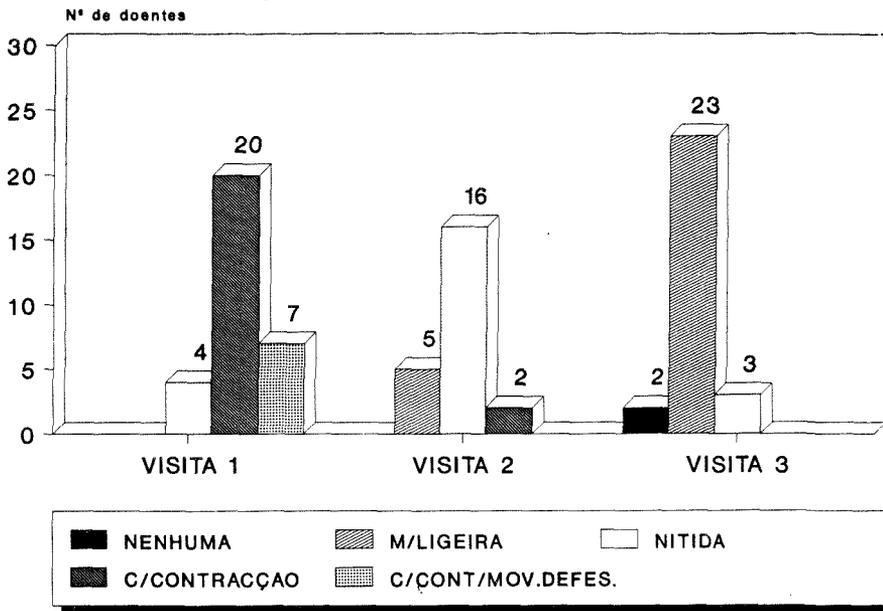


Fig. 1

Limitação de movimentos

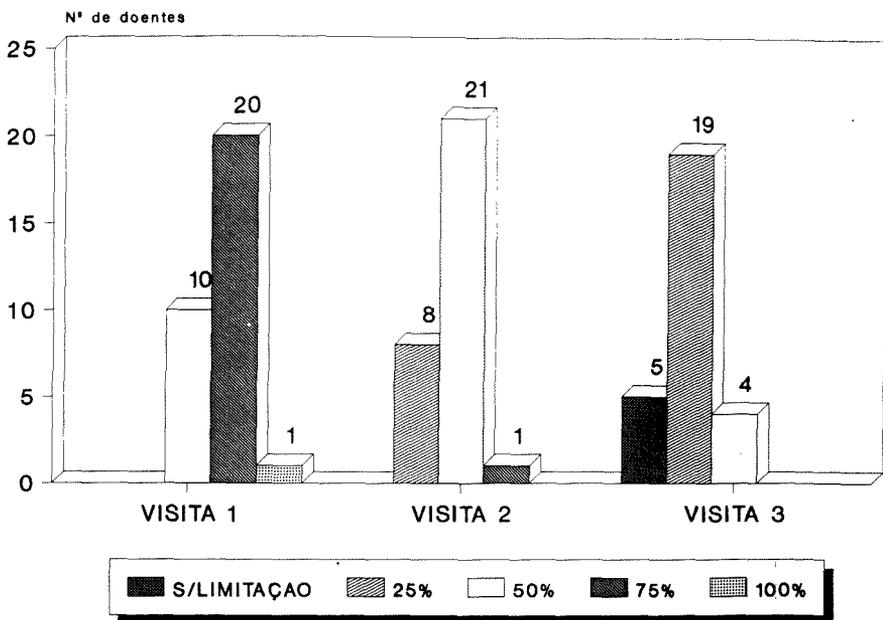


Fig. 2

foi considerada boa em 26 doentes e má em 2 e a tolerância local excelente em 4 doentes e boa em 24.

Os doentes consideraram a eficácia excelente em 7 casos, boa em 19 e moderada em 2; a tolerância geral excelente em 4 casos, boa em 22 e má em 2; e a tolerância local excelente em 5 casos, boa em 22 e moderada em 1.

Efeitos adversos surgiram em 4 doentes, tendo 2 doentes referido dor no local da injeção e 2 epigastralgias, que levaram à interrupção do tratamento.

Numa apreciação final consideramos que a via intramuscular de administração do Piroxicam, eficaz em cerca de 86% dos doentes, e bem tolerada em mais de 90% dos casos, constitui uma contribuição significativa para tratar as agudizações da espondilartrose lombar.

BIBLIOGRAFIA

1. Queiroz M.V. — Piroxicam — Uma nova perspectiva na terapêutica anti-inflamatória da artrite reumatóide? *Reumatologia Multidisciplinar*. Número Especial. Julho, 1983; pp 19-20
2. Queiroz M.V. — Anti-Inflamatórios não esteróides e artrite reumatóide. *Acta Reumatológica Portuguesa*; IX:181-182, 1984
3. Queiroz M.V. — Tratamento da crise aguda de gota com piroxicam (Abst). IV Congresso Português de reumatologia. Lisboa, Maio 1984
4. Queiroz M.V. — Anti-inflamatórios não esteróides e terceira idade. *Acta Reumatológica Portuguesa*; XI: 195-196, 1986
5. Queiroz M.V. — Piroxicam and Oxaprozim: a crossover comparison in the management of osteoarthritis. *Current Therapeutic Research*, Vol. 47, N.º 3, March 1990

CORRIGENDA

O Sumário em língua inglesa do artigo "Estudo dos efeitos do Neuropeptido Substância P nas Respostas de Imunidade Celular em Doentes com Artrite Reumatóide" de M. João Covas, Lígia A. Pinto, J.A. Pereira da Silva e Rui M.M. Victorino (Vol. XVI (4): 187-200, 1991) foi vítima de várias "gralhas", o que sinceramente lamentamos. Voltamos a publicá-lo, corrigido.

SUMMARY

Effect of Substance P on celular immunity in Rheumatoid Arthritis

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

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

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

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

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

RÈGLES DE PUBLICATION

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

NORMS OF PUBLICATION

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

D

Exmo.(s) Colega(s) / Senhor(es):

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia tem o prazer de vos enviar as suas publicações: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revista de documentação médica reumatológica) e «BOLETIM INFORMATIVO» (noticiário de informação reumatológica, do País e do Estrangeiro).

São ambas publicadas trimestralmente (Março, Junho, Setembro e Dezembro) e distribuídas aos Membros da Sociedade e, tanto quanto possível, a Instituições médicas e científicas, nacionais e estrangeiras (Ligas e Centros de Reumatologia e afins; Faculdades de Medicina; Universidades e Centros de Investigação; Sociedades Médicas e Científicas; Hospitais e Serviços Clínicos; Revistas e Jornais Médicos), com permuta de publicações e de planos de investigação e de actividade científica, clínica e social.

A Sociedade agradece os nomes e endereços de Instituições deste tipo existentes no País.

Côncsia de que os problemas criados pelas doenças reumáticas transcendem o âmbito médico e devem também interessar toda a comunidade, a Sociedade distribui o seu «Boletim Informativo» também a Entidades oficiais e particulares, a Meios de Informação (Imprensa TV e Rádio) e a Laboratórios de produtos químicos farmacêuticos, em Portugal.

Gratos pela vossa cooperação, subscrevemo-nos com as mais cordiais saudações.

*

Cher(s). Collègue(s) / Monsieur (Messieurs).

La Société Portugaise de Rhumatologie est très heureuse de vous remettre ses publications «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revue de documentation médicale rhumatologique) et le «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin d'information rhumatologique du Pays et de l'Étranger).

Ces deux publications trimestrielles (mars, juin, septembre, décembre) sont distribuées aux Membres de la Société et, tant que possible, à quelques Institutions médicales et scientifiques du Pays et l'Étranger (Ligues et Centres de Rhumatologie ou alliés; École de Médecine; Universités et Centres de Recherche Scientifique; Sociétés Médicales et Scientifiques; Hôpitaux et Services Cliniques; Revues et Journaux Médicaux), avec l'échange de publications et de plans de recherche et d'activité scientifique, médicale et sociale.

Nous serions très reconnaissants de nous faire parvenir les noms et les adresses de ces Institutions chez vous.

En vous remerciant d'avance votre coopération, nous vous prions d'agréer l'assurance de nos sentiments les plus distinguées.

*

Dear Colleague(s) / Sir(s)

The Portuguese Society of Rheumatology is very good to send you the publications: The «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (review of medical documentation) and the «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin on rheumatological information).

Both publications, appearing every three months (March, June, September and December) are distributed to the Members of the Society and, as much as possible, to the medical and scientific institutions from our own country or foreign ones — Leagues and Centres of Rheumatology or allied ones; Medical Schools; Universities and Centres of Scientific Research; Medical and Scientific Societies; Hospitals and Clinical Units; Medical Reviews and Newspapers.

We intend to exchange publications and information about the plans of research and of scientific, medical and social activity or connected subjects. We will thank you very much to your giving us the names and adresses of those institutions in your Country.

Thanking you for your cooperation, with kind regards.

ÁCIDO FLUFENÂMICO
+ MPS

Mobilisin[®]

creme

Terapêutica anti-reumática directa

- **ANTI-INFLAMATÓRIO**

Estabiliza a membrana dos lisossomas impedindo a libertação de enzimas.

(Inibe os enzimas lisossómicos e a hialuronidase)

- **REGENERADOR DO TECIDO CONJUNTIVO**

Intensifica a circulação sanguínea.

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

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

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

LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

Alemanha Federal



LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA

