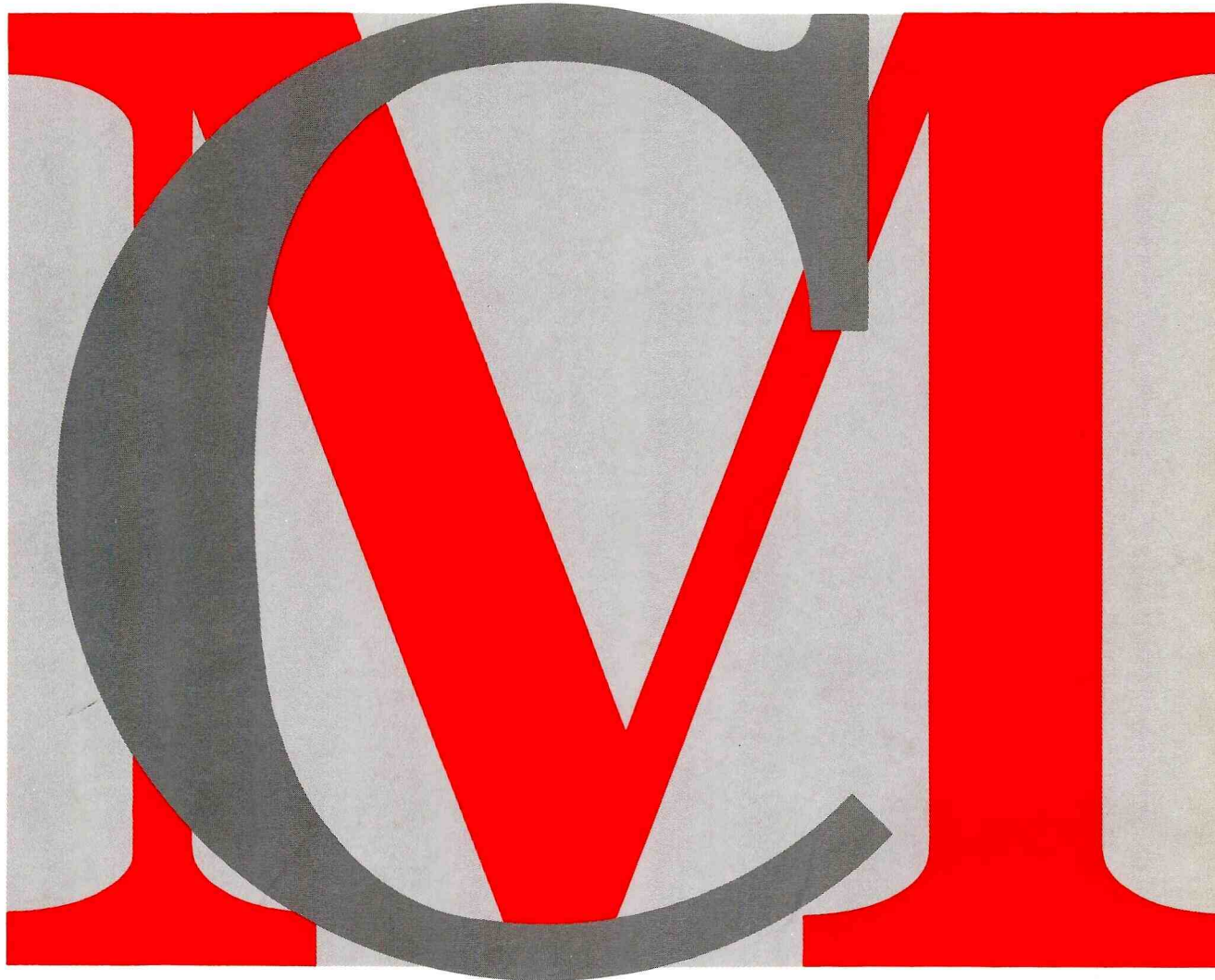


Volume 1

Número 1

Janeiro/Abril 1992



REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS PUCCAMP



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS PUCCAMP

SUMÁRIO

CONTENTS

	<i>Págs.</i>		<i>Pages</i>
1. - Editorial	3	1. - Editorial	3
2. - Artigos de revisão:		2. - Review Articles	
<i>Pregnancy and the rheumatic diseases</i>	5	<i>Pregnancy and the rheumatic diseases</i>	5
Alfonse T. Masi, M.D., Dr. P.H., F.A.C.P.		Alfonse T. Masi, M.D., DR. P.H., F.A.C.P.	
Seth L. Feigenbaum, M.P.H., M.D.		Seth L. Feigenbaum, M.P.H., M.D.	
<i>Doença óssea de Paget: diagnóstico e</i>		<i>Paget bone disease: diagnosis and</i>	
<i>terapêutica</i>	17	<i>treatment</i>	17
João Francisco Marques Neto		João Francisco Marques Neto	
João Carlos Tavares Brenol		João Carlos Tavares Brenol	
<i>Doenças proctológicas no ciclo gravídico-puer-</i>		<i>Anrectal diseases in pregnancy</i>	26
<i>peral</i>	26	Flavio Antonio Quilici	
Flavio Antonio Quilici		Fernando Cordeiro	
Fernando Cordeiro		José Alfredo dos Reis Júnior	
José Alfredo dos Reis Júnior		José Alfredo dos Reis Neto	
José Alfredo dos Reis Neto			
3. - Artigos originais:		3. - Original Articles	
<i>Mortalidade perinatal do Hospital e Materni-</i>		<i>Perinatal mortality of the Universitary Hospital</i>	
<i>dade Celso Pierro - PUCCAMP</i>	29	<i>e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP</i>	29
Jamil Aidar		Jamil Aidar	
Ariane V. Alonço		Ariane V. Alonço	
Dulce M. T. Zanardi Telini		Dulce M. T. Zanardi Telini	
Luiz Maria Pinto		Luiz Maria Pinto	
<i>Primórdio nodal: estudos histográficos e mor-</i>		<i>Nodal primordium: histological and mor-</i>	
<i>fométricos em embriões humanos com idade</i>		<i>phometric investigation in human embryos</i>	
<i>entre 35 e 50 dias</i>	33	<i>with age between 35 to 50 days</i>	33
Armando Miguel Júnior		Armando Miguel Júnior	
4. - Relato de caso:		4. - Case Report	
<i>Manifestações ósseas da anemia falciforme:</i>		<i>Bone seatures in falciform anemy: case</i>	
<i>relato de um caso</i>	39	<i>report</i>	39
Arthur Cleber Telini		Arthur Cleber Telini	
Thomaz Andreas Huber		Thomaz Andreas Huber	
Sinézio Martini Francisco		Sinézio Martini Francisco	
5. - Regimento	43	5. - Regiment	43

EXPEDIENTE

Revista de Ciências Médicas - PUCCAMP**Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia
Universidade Católica de Campinas**

Grão Chanceler	Dom Gilberto Pereira Lopes
Magnífico Reitor	Prof. Dr. Eduardo José Pereira Coelho
Vice-Reitor para Assntos Administrativos	Prof. Gilberto Luiz Moraes Selber
Vice-Reitora para Assuntos Acadêmicos	Profª Drª Vera Silvia Marão Beraquet
Diretor da Faculdade de Ciências Médicas	Prof. Luíz Maria Pinto
Vice-Diretora da Faculdade de Ciências Médicas	Profª Alice Aparecida de Olim Brícola
Editor	Prof. Dr. João Francisco Marques Neto
Conselho Editorial	Adil Muhib Samara Alice Reis Rosa Antônio de Azevedo Barros Elda Mathilde Hirose Pastore Jessé de Paula Neves Jorge José Alfredo dos Reis Neto Ligia Maria Juppo de Souza Rugolo Saul Glodemberg Silvio dos Santos Carvalhal

Capa: Alcy Gomes Ribeiro

Normalização: Profª Vera Gallo Yahn

Diagramação e Composição: Lasergraph Editoração Eletrônica Ltda

Impressão: Unicolor Studio Gráfica e Editora

Tiragem: 1.000 exemplares

Distribuição: SBI - Serviço de Publicação, Divulgação e Intercâmbio da
PUCCAMP**Revista de Ciências Médicas - PUCCAMP****Av. John Boyd Dunlop, s/nº - Jardim Ipaussurama****CEP 13060 - Campinas - SP**

EDITORIAL

A Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP está reeditando sua Revista, após um ano de interrupção, no qual foram reavaliados seu Regimento, sua linha editorial e suas formas de editoração e divulgação, na tentativa de melhor qualificação científica deste veículo.

Assim, sua linha editorial objetivará garantir a divulgação de conhecimentos científicos das diversas áreas da Saúde, buscando incentivar a produção de trabalhos interdisciplinares. A Revista de Ciências Médicas - PUCCAMP também pretenderá desenvolver uma linha de educação continuada, através de edição de trabalhos de revisão e estudos de casos.

Além disso, este veículo deverá divulgar informações e opiniões relevantes acerca dos avanços tecnológicos, dos novos modelos de organização de serviços de Saúde, da evolução das condições médico-sanitárias da população brasileira e das políticas atuais nas áreas de Saúde e Educação.

Este primeiro número, embora concentre trabalhos da área médica, contempla algumas das linhas editoriais apontadas. Espera-se, entretanto, que todas as áreas da Saúde passem a utilizar a Revista de Ciências Médicas - PUCCAMP, contribuindo assim para desenvolver seus objetivos. Neste sentido estão sendo divulgados seu Regimento e as Normas para Publicação na Revista.

Finalizando, gostaríamos de registrar nossa satisfação ao participar da manutenção deste espaço de divulgação da produção acadêmica da área de Saúde, na medida em que temos certeza da nossa contribuição para o avanço das ciências da Saúde em nossa sociedade.

LUIZ MARIA PINTO

Diretor da Faculdade de Ciências Médicas - PUCCAMP

Pregnancy and the rheumatic diseases

Alfonse T. Masi, M.D., DR.P.H., F.A.C.P.*
Seth L. Feigenbaum, M.P.H., M.D.**

Rheumatic diseases occur frequently in women of childbearing age¹. Many of these disorders occur in women who are pregnant or desire to become so. Collectively, problems of pregnancy are common and varied among these disorders. They may range from minor exacerbations of low back pain in women with HLA-B27 related spondyloarthropathy to life-threatening, progressive glomerulonephritis in patients with either systemic lupus erythematosus (SLE) or systemic sclerosis (SSc) who have active renal involvement or patients with serious postpartum thromboembolic events associated with antiphospholipid syndromes.

Management strategies for some of these patients are controversial. In general, pregnancy in the connective tissue disorder (CTD's) should be considered high risk, although little if any effect may occur in patients with remitted or mild disease. Nevertheless, the obstetrician and internist or rheumatologist should construct a well-planned assessment and management strategy. It should anticipate pregnancy or be initiated at its earliest stage. It should be aimed at: 1. surveillance for disease activity; 2. providing adequate therapy for maternal disease; and 3. careful, ongoing assessment of fetal growth and well-being. Careful search for indications of maternal or fetal compromise is required if prompt and effective therapy are to be provided. Management decisions should consider both effects of the pregnancy on maternal disease and of the disease on the developing fetus. More aggressive therapy might be needed for the mother's disease, being mindful of possible effects on the fetus. Active management of the pregnancy might include: 1. interruption by early delivery and immediate specialized neonatal care; 2. monitored progression to term, or 3. even therapeutic maternal survival is jeopardized, as may be appropriate^{2,3}. The

goal is to attain a healthy term outcome for both mother and baby. Space limitation allows only an outline of counseling and management issues of pregnancy and the rheumatic disorders which may be more commonly encountered. Other general references should be consulted for further information²⁻⁸. More recent literature should be consulted for technological advances over the past decade, e.g., introduction of electronic fetal heartbeat monitoring and ultrasound surveillance of antenatal status, in the care of severely premature infants in specialized critical care nurseries.

Rheumatoid Arthritis (RA) and Pregnancy

Course of RA in Pregnancy

For unexplained reasons, a high proportion (circa 75%) of RA patients substantially improve or remit during pregnancy, starting after the first month or two, and exacerbate within several months after termination (by natural or elective means) with resumption to their pre-partum status⁸⁻¹⁰. The postpartum continuance of the phenomenon may be related somewhat to the duration of breast feeding and to postponement of the menstrual return⁹. About a quarter of patients do not improve or can worsen during the course of pregnancy⁸, especially in early stages. Similar patterns of improvement or non-improvement tend to recur with subsequent pregnancies⁸⁻¹¹, for equally unknown reasons. An increased incidence of onset of RA, within 6¹² or 12 months¹³ post-partum, has been reported.

Theories of Pregnancy affecting RA

Multiple hypotheses have been advanced to explain gestational improvement in RA^{11, 14-16}. Generalized theories of pregnancy-induced immunosuppression¹¹ do not explain why gestation might dramatically improve RA⁸⁻¹¹, by not ankylosing spondylitis¹⁷, as an example of another rheu-

* Professor of Medicine, University of Illinois, College of Medicine at Peoria (UICOM-P), One Illini Drive, Peoria, Illinois 61656, USA.

** Assistant Research Biologist, Attending Physician Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California - School of Medicine, San Francisco, California, USA.

matic disease. Uniform or marked depression of humoral immunity is not evident during pregnancy¹¹. However, cell-mediated immunity is depressed, both in the fetoplacental unit and more generally in the mother¹¹, as indicated by increased susceptibility, recurrence and virulence of certain infections¹⁸. Such depression may be due to decreased levels of T-helper cells¹⁹, suppression of polymorphonuclear (PMN) and macrophage function^{20, 21}, immunosuppressive mediators¹¹ or an interaction of these and other complex mechanisms.

Pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein (PAG), synthesized by mononuclear leukocytes in the maternal decidua, was reported to be inversely correlated with an index of RA activity during pregnancy, in one study²², but not confirmed, in another study²³. Elevated free cortisol levels¹⁵ and reproductive steroid hormone mechanisms¹⁶ have also been suggested as ameliorating RA. However, oral contraceptive usage, as an example of combined estrogenic-progestogenic hormone administration, does not seem to affect risk of developing RA²⁴. Interestingly, maternal-fetal disparities for HLA-DQ antigens occurred significantly ($p < 0.001$) more frequently in pregnancies in which RA remitted or improved (21 (81%) of 26) compared to pregnancies in which RA remained active (1 (10%) of 10)²⁵. However, the basis for such effect is unknown, be it immunological, metabolic or other mechanisms.

Fetal Outcome in RA Patients

Increased fetal morbidity or mortality is not generally observed in RA¹¹. However, few data are available on women with severe disease, especially those with systemic manifestations. Fetal complications may occur in such pregnancies, due to either the patient's status or their pharmacological therapy for RA^{8, 11, 14}.

Effects of RA on the Gravida

RA presumably does not influence biological fertility or the potential for childbearing²⁶. Women with RA have been reported to have lessened sexual desire and a substantial reduction of coital frequency after onset of disease²⁷. Subfertility, both before and after development of RA²⁸, may be related to such sexual behavior patterns, possibly from suspected lowered androgenicity²⁹.

Effects of Pregnancy on Risk of RA

A question has also been raised as to whether or not pregnancy is a risk factor for developing RA³⁰. An association has been found between RA and multiparity, particularly among women having greater than four children³¹. Multiparity may be associated with more severe RA⁸. Interestingly, maternal serum DHAS decreases significantly after a first pregnancy and the duration of the effect is at least 150 months after delivery³². This longterm hormonal effect of pregnancy may affect the risk of subsequently developing RA.

Familial Predisposition and Counseling

Genetic factors probably contribute the strongest risk to developing RA^{1, 33}, particularly when a parent has developed crippling disease early in adult life. However, actual chances of developing RA are rather low with only one parent affected, possibly circa 10-20 percent. This risk is lower than might occur in a strictly autosomal dominant condition with full penetrance. Susceptibilities would be increased in the presence of certain HLA-DR4 or -DR1 antigenic specificities, which are significantly associated with RA³³. However, such testing is not recommended for counseling on such issues.

Effects of Anti-Rheumatic Medications on the Fetus and Pregnancy

A major concern is women with RA who may wish to become pregnant or who present during gestation is the potential effects of antirheumatic medications on the fetus and outcome of pregnancy^{8, 14, 34}. When disease activity is mild, stopping all systemic medication, including salicylates and nosteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is optimal, but not always practical. When needed, anti-inflammatory agents should be administered in the lowest possible dosage⁸. Local intra-articular depocorticosteroids for actively inflamed joints or use of simple analgesics, e.g., acetaminophen, may be employed, if necessary. Most mild cases are expected to improve during the course of pregnancy. For those who do not improve or who may worsen, appropriate pharmacological intervention needs to be given, based upon considerations of risks and benefits^{8, 14, 34}.

Salicylates and NSAIDs: Aspirin crosses the placenta and can reach significant concentrations in the fetus when used in antiinflammatory dosage³⁴. However, low doses, e.g., 60-80 mg of aspirin daily, administered in the third trimester of pregnancy, is thought to selectively inhibit maternal platelet cyclo-oxygenase without affecting neonatal platelet aggregation or pulmonary circulation³⁵. Low dose aspirin significantly decreased production of thromboxane, but not prostacyclin, in human placental arteries studied *in vitro*³⁶.

Whether or not first trimester use of aspirin can cause fetal malformations in humans is controversial³⁷⁻⁴⁰. A recent large scale case control study suggests no association with an increased risk of cardiac defects⁴⁰. Because of aspirin's potential effects on prolonging labor, enhancing maternal and fetal bleeding tendencies, premature closure of the ductus and other effects^{34, 39}, its risks may outweigh benefits in the third trimester. FDA has issued a warning label to this effect⁴¹. Similar general impressions prevail with regard to NSAIDs in pregnancy^{11, 34, 39}. Aspirin use may be preferred to NSAIDs for essential antiinflammatory therapy in pregnancy because of the greater experience with this drug³⁷⁻³⁹. During lactation, NSAIDs with short elimination half-lives and inactive metabolites, e.g., ibuprofen, are advisable rather than salicylates or indomethacin.

Glucocorticoids: The placental enzyme, 11 β -hydro-xysteroiddehydrogenase, inactivates cortisol and certain other

corticosteroids, allowing relative protection of the fetus⁴². However, dexamethasone is not effectively inactivated by this enzyme and should be avoided for treatment of RA in the pregnant woman. Other glucocorticosteroids, e.g., prednisone, especially in low oral dosage, or intra-articularly appear to be safe for both the mother and fetus in pregnancy^{14, 39}, without increased malformations⁷.

Slow Acting Anti-Rheumatic Drugs (SAARDs): Antimalarial drugs, e.g., chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate, cross the placental barrier and deposit in fetal tissue, e.g., the uveal tract^{39, 43}. Early intrauterine exposure to these agents may not necessarily result in congenital abnormalities or clinical visual loss⁴⁴. However, nerve deafness has been reported in children exposed to chloroquine phosphate during pregnancy⁴⁵. D-penicillamine traverses the placental barrier and can probably decrease molecular cross-linking of collagen in the fetus. Two reports describe congenital cutis laxa and associated connective tissue birth defects, probably due to penicillamine treatment during pregnancy^{46, 47}. In RA, discontinuation of this drug is recommended prior to conception and during pregnancy^{39, 48}.

Gold therapy, either oral or intramuscular, has not been well studied in humans^{8, 39} and it is not known if an increased risk of teratogenicity might exist. However, it is generally not recommended to initiate or continue gold therapy for RA during pregnancy³⁹.

Cytotoxic Agents: Congenital abnormalities^{7, 8, 39, 42} or malformations^{7, 8, 39, 42, 49} may occur with cytotoxic agents sometimes used to treat RA, i.e., azathioprine, and its active metabolite, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclophosphamide or chlorambucil. Avoidance and discontinuation of these drugs prior to conception and during pregnancy is recommended, especially in the first trimester. Exposure to cytotoxic drugs with or without evidence of congenital malformation during pregnancy raises the issue of therapeutic termination.

Ankylosing Spondylitis (AS) and Pregnancy

Ankylosing spondylitis manifests mainly during early adulthood in both sexes⁵⁰. Prevalence among carefully-surveyed Scandinavian women may be as high as 0.3 percent⁵¹. The condition is believed to be milder in women than men⁵²⁻⁵⁴, at least radiographically⁵⁵. Ankylosing spondylitis during pregnancy usually presents as chronic low back or sacroiliac area pain. However, anterior uveitis, cervical spine, symphysis pubis or peripheral arthritis manifestations may be present⁵⁵⁻⁵⁸. Available data suggest that AS does not adversely affect pregnancy^{17, 56, 58}, but, mechanical hindrance to normal delivery may occur in women with advanced disease⁵⁶. Fertility does not seem to be adversely affected by AS^{17, 56, 58}.

Course of AS during Pregnancy

In contrast to experience with RA, pregnancy does not generally improve manifestations of AS^{8-11, 17, 58}. In a

prospective study of 27 pregnancies in 22 women with milder AS, i.e., women who had radiographic sacroiliitis but without ankylosis or spinal deformity, only 6 AS patients improved during pregnancy⁵⁶. Interestingly, all six who improved had AS associated with ulcerative colitis or psoriasis¹⁻⁵⁰. The remaining 16 patients with "primary" AS had persisting symptoms and required NSAIDs through pregnancy⁵⁶. Temporary post-partum flare of AS may occur during the first 6 months after delivery in about 50 percent of cases^{17, 56, 57}, but with no substantial change in the overall course of disease.

Management of Women with AS

Aggravation of spinal symptoms or flare of peripheral arthritis during pregnancy may require additional rest or physical therapy^{56, 59} as well as use of NSAIDs⁶⁰ for relief of pain and stiffness or to improve nocturnal comfort. The lowest possible effective dose is advised for limited periods of time, up until the last 4 weeks of pregnancy⁵⁶. During such time, the minor analgesics may be used with safety⁶⁰, when effective.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Pregnancy

Systemic lupus erythematosus is a disease which predominantly affects younger adult women, especially non-caucasians¹ and frequently occurs during pregnancy^{8, 61-65}. Fertility is not known to be impaired in most women with SLE^{61, 66}, excepting those with more severe renal disease^{7, 62} or exposed to Cytoxan or chlorambucil therapy⁶⁵. In contrast to RA, fetal loss and prematurity tend to be increased^{8, 61-65}. In SLE pregnancies, the fetus, not the parturient, has the greater risk of adverse outcome⁸. Maternal mortality decreased from 17% in studies reported between 1950-1959, mainly before glucocorticoids were aggressively used, to 7.7% in reports from 1960-1969 and to 1.1% in 1970-1980 publications⁸. Specialized knowledge and technologies are necessary for evaluating fetal health and should be utilized aggressively in managing the pregnant woman with lupus.

Course of SLE in Pregnancy

Few data are available in the modern literature on the untreated course of SLE in pregnancy. In contrast to RA, earlier studies indicated that pregnancy could exacerbate disease in up to one-third to one-half of patients or higher^{8, 61-64}. However, more recent experience suggests that pregnancy may not cause adequately treated SLE to worsen⁶⁵⁻⁶⁷. The activity of SLE at onset of gestation is clearly associated with its subsequent course^{7, 8}.

Adequate therapy is essential to improved maternal and perinatal outcome^{8, 64-66}. In the inactive or well-controlled patient, the frequency of flares may not be greater during pregnancy than in the non-pregnant state. Flares occurred in 13 to 25 percent of 80 pregnant SLE patients, depending upon the strictness of definition, as recently reported from

New York City⁶⁵. With inactive SLE at onset of gestation, flares tend to be mild and occur about equally in each trimester and postpartum⁸. With active SLE, flares occur more frequently, particularly in the third trimester, postpartum and following elective pregnancy termination⁸. Clinically, mucocutaneous involvement, synovitis or hematological abnormalities are most commonly seen. However, nephritis and CNS deficits can also occur and can be more serious for both mother and fetus. The severity of flares during pregnancy does not seem different from those in the general lupus patient population and the prognosis for maternal survival is excellent⁶⁴.

In a large prospective study of 102 SLE pregnancies reported from Mexico City⁶⁴, 51 (50 percent) showed activity at some time during gestation: mainly in the first trimester. Six (10.3 percent) of 58 patients with known, but inactive kidney disease had exacerbation of their renal involvement. The most frequent CNS manifestation was headache. Disease activity required between 15 and 45 mg prednisone for control in the majority of patients, but up to 60 mg was used in the setting of renal manifestations. In contrast, case-control experience reported from New York City^{65, 67} did not demonstrate more than an expected frequency of exacerbation of lupus during or after pregnancy. No evidence was found that pregnancy alters the long-term course of pre-existing SLE, especially when disease is maintained inactive throughout gestation.

Fetal Outcome in SLE Patients

Reported Frequencies: Fetal outcome in SLE patients has been difficult to study due to the marked heterogeneity among patients^{8, 61-69}. However, some observations have been repeatedly made. SLE patients have a significantly higher prevalence of spontaneous abortions and stillborns, ranging from 22% to 41%^{7, 8, 61-69}, than normal women in the general population, estimated at 10%. In a retrospective review of reported fetal wastage over the decades from 1950 to 1980⁸, the level had remained consistent at 27 to 28 percent. However, like maternal mortality, perinatal deaths decreased significantly from 5.4% in 1950-1959 reports to essentially none in 1970-1980 reports⁸. Adverse outcome may be anticipated in patients with new onset SLE during pregnancy or postpartum and those having active disease or nephritis^{7, 62, 74}. It is not known if steroid therapy during pregnancy affects fetal wastage^{61, 64, 69}, except perhaps for decreasing perinatal deaths⁸.

Correlated factors: As described under antiphospholipid antibody (aPL) syndromes (vide infra), excess early pregnancy losses are associated with persistently positive IgG anticardiolipin antibody (aCL)⁷⁰, despite such patients having overall milder disease activity⁷¹. Although not specific, a decidual vasculopathy with necrotizing inflammatory lesions was described in 5 of 11 placentas from lupus patients⁷². Also, placental size was reported to be reduced in SLE patients compared to both healthy and diabetic controls⁷³. Most later pregnancy losses may be attributable to the pathophysiologic changes associated with the disease,

expressed by placental dysfunction^{72,73}. Thus, placental changes throughout gestation may contribute significantly to fetal compromise in SLE.

In the Mexico City of 102 pregnancies⁶⁴, active and inactive SLE patients had similar abortion rates. Prematurity occurred in 58.8% of deliveries and was more frequent in patients with clinically active disease. Among term deliveries in SLE patients, a significant excess of small for gestational age infants occurred and those with features of symmetric and asymmetric intrauterine growth retardation (IUGR). High Cesarean section rates may be experienced in SLE pregnancies, with the excess number attributable to fetal distress, possibly due to IUGR.

Neonatal Lupus Syndrome and Congenital Heart Block

Neonatal Lupus Syndrome: Clinical evidence of neonatal SLE or congenital malformations^{7, 62, 75-77}, associated with transplacental passage of maternal antibodies, occur rarely in SLE, estimated at less than 1% (7.62) to 3%⁷⁷. However, interestingly, most infants with this syndrome are born to asymptomatic mothers who often develop a lupus-like disorder at a later time⁷⁶. Neonatal lupus was estimated to occur in 25-32% of SLE pregnancies with Ro antibodies, but fewer than 3% of such pregnancies resulted in a life-threatening outcome⁷⁷.

Congenital Heart Block: This manifestation is more problematic than the other transient abnormalities in the neonatal lupus syndrome. It is associated with other cardiac abnormalities and maternal anti-Ro (SSA) antibody⁷⁵⁻⁷⁷. Congenital complete heart block (CCHB) is a rare, potentially fatal complication of the neonatal lupus syndrome. Should heart block be detected on antepartum fetal heartbeat testing, a fetal echocardiogram should be obtained for detection of other cardiac anomalies which may occur in 20% of these infants.

Management of Women with SLE

Careful Monitoring: A team approach and individualized management is optimal. Specific maternal studies should be obtained immediately on diagnosis of pregnancy in SLE patients. These include CBC, 24-hour urine collection for protein and creatinine clearance, microscopic urinalysis, serum chemistry, including BUN and uric acid, C3, C4, antibody studies, including anti-dsDNA, IgG anti-cardiolipin (ACL), lupus anticoagulant, anti-SSA (Ro) and anti-SSB(LA). The CBC, urinalysis, serum chemistry, C3 and dsDNA should be repeated at approximately 4 to 6 week intervals, as appropriate, during pregnancy and for 3 months postpartum. A team approach is employed as well as serial measurement of laboratory indicators of disease activity in order to distinguish new onset or exacerbations of kidney (or other vital organ) involvement versus development of superimposed preeclampsia as early as possible and to manage them appropriately.

Steroid Administration: Corticosteroid treatment with prednisone is the mainstay in patients with active SLE⁶¹⁻⁶⁹.

For best outcome, the disease should be maintained as inactive as possible during pregnancy with an adequate dose of prednisone and close monitoring⁶²⁻⁶⁴. In experience from Mexico City⁶⁴, at least 10 mg prednisone daily was administered to all pregnant SLE patients throughout gestation and up to 8 weeks post-partum. Dosage was increased, if the disease was considered active. Such practice was believed to have lowered maternal morbidity⁶⁴, from that of an earlier series⁶¹. However, prophylactic use of glucocorticosteroids is not universally recommended^{65,67} and remains controversial, especially in an environment where the fetus can be adequately assessed.

Fetal complications from prednisone or prednisolone is not a major issue when used to control disease flares. Fetal concentrations of methylprednisolone were found to be only 10 percent of maternal blood levels, due to placental steroid metabolism⁷⁸. In contrast, fetal and maternal concentrations of dexamethasone are equal⁶⁴. Insignificant levels of steroid metabolites are found in the fetal circulation^{42,78}. Rarely does adrenal hypoplasia of the infant occur following prolonged, high dose prednisone use during gestation.

Additional considerations relevant to steroid administration in pregnant patients include measures designed to decrease gastrointestinal consequences and screening for gestational diabetes, which should be initiated earlier and followed later than for normal patients. Patients taking prednisone should have additional parenteral hydrocortisone or methylprednisolone administered for labor and delivery. Parenteral administration should continue in the recovering Cesarean section patient until oral medication can be taken.

Despite lack of good data addressing this issue, SLE patients on steroids, particularly 30 mg or greater, or having active disease should probably refrain from breast feeding^{63,68}. Breast feeding is a catabolic maternal state and may predispose to postpartum exacerbation of disease. Also, potential exists for active steroids to be secreted in breast milk.

Renal Considerations: Because renal involvement is a common, potentially life-threatening manifestation of SLE, particular attention must be paid to managing such activity in pregnant women^{62,63,69}. Among 102 pregnancies reported in the Mexico City study⁶⁴, renal disease first develop during gestation in 3 (6.8%) of the 44 in which kidney disease was not previously present and exacerbated in 6 (10.3%) of the 58 pregnancies in which kidney disease was previously known. Exacerbations develop after 2 to 5 years inactivity of renal involvement. All 9 episodes of either onset³ or exacerbation⁶ of kidney disease in pregnancy were controlled with prednisone therapy within several months. No patient received cytotoxic drugs during gestation in this series⁶⁴, although such therapy may rarely be required with severe renal flares which fail to respond to high dose prednisone.

Fetal outcome overall did not differ significantly among patients with or without nephropathy in the Mexico City study⁶⁴. However, abortions were somewhat higher among those with (20.6%) than without (11.3%) renal involvement.

As in most studies, the outcome of pregnancy seemed to be determined more by the activity or inactivity of disease in general than renal involvement per se⁶⁴.

Preeclampsia or lupus flare?: A serious challenge is differentiating preeclampsia from renal, cerebral and circulatory abnormalities encountered during a lupus flare^{7,8,74}. The former complication requires aggressive management of fluid volume and hypertension, without excessive glucocorticosteroids, whereas the mainstay of therapy for active lupus is sufficient prednisone therapy plus supportive management. Certain changes that reflect SLE activity rather than pregnancy include, synovitis, fever, pleuritis, lymphadenopathy and decreasing serum complement combined with increasing anti-dsDNA. These features need to be carefully monitored in order to treat an early or impending disease flare⁶⁷. Increasing dsDNA antibody titers combined with decreasing C3 levels can presage a disease flare, although decreases in complement alone may not be discriminatory⁶⁵.

Microscopic urine findings of significant hematuria and cellular casts as well as clinical findings of extrarenal disease can help distinguish a lupus flare⁶⁷ from development of preeclampsia. Proteinuria, low serum complement and thrombocytopenia may occur in pre-eclampsia⁶⁵. Lupus cerebritis may require anticonvulsant therapy as part of the aggressive management. Phenobarbital is safest during the first trimester and phenytoin may be used thereafter.

Course of SLE: During pregnancy, the course is not different compared with the nonpregnant state^{62,63}. Management remains the same, except for with holding certain cytotoxic agents, unless administration of high dose glucocorticoids is not sufficient to control active nephritis^{42,62,63}.

Then, the addition of cytotoxic drugs is usually considered after the first trimester⁸. Whenever possible, cytotoxic drugs should be avoided in pregnant patients. However, when informed risk versus benefit warrants use, (e.g., in transplant and active SLE patients), normal pregnancies have resulted with concomitant azathioprine administration; the drug being degraded to some degree by the placenta⁶².

Treatment of acute hypertension associated with lupus is similar to that of preeclampsia and may be accomplished with a number of agents. Systemic pressures of 140 to 160mm Hg systolic and 90-104 mm Hg diastolic are recommended in order to maintain adequate uteroplacental perfusion.

Fetal Surveillance: Because of the high incidence of fetal wastage, early and continuing fetal surveillance is mandatory. The presence of hightiter IgG aCL⁷⁰ appears to be the most important risk marker for midtrimester pregnancy loss (vide infra), whereas active lupus is the most important risk factor for pre-term birth, both possibly operating through placental abnormalities^{72, 73}. Ultrasound studies should include first trimester confirmation of menstrual dates, serial fetal growth measurements, including growth-adjusted sonographic age, and a mid-gestation study for detection of cardiac anomalies. Should IUGR be detected, appropriate

surveillance should be initiated. Fetal heart rate monitoring is recommended, starting at 28 weeks, with follow-up of abnormalities by contraction stress test or biophysical profile. Findings of IUGR, decreasing amniotic fluid and abnormal fetal heart rate patterns may be particularly ominous. Rarely has a bad outcome been associated with a fetal weight >2500 g.

Route and timing of delivery should be based on results of fetal studies. The need for neonatologist attendance should be determined by both maternal and fetal status prior to labor. If necessary, transport may be arranged to a facility where labor may be induced and where a nursery is equipped for care of complicated premature infants.

Antiphospholipid Antibody (aPL) Syndromes

Associations have been found between serum antibodies to anionic or negatively charged phospholipids and a variety of clinical manifestations, e.g., recurrent, usually mid-trimester spontaneous abortions (with placental infarctions), "autoimmune" thrombocytopenia, arterial and deep venous thromboses, as well as livido reticularis, among others⁷⁹⁻⁸⁴. The spectrum of aPL antibodies (which may vary in titer over the course of follow-up) can be assayed by various tests, e.g., the lupus anticoagulant (LAC)⁸⁵, the VDRL indicator for a biologically false positive reaction to syphilis, i.e., the "reagin"⁸⁶, and the more popular anticardiolipin (aCL)^{81, 87} tests. The exact relationship among these complex antibody systems is controversial⁸⁴. These clinical-immunological associations are referred to as the "antiphospholipid antibody (aPL) syndromes"⁸²⁻⁸⁴. They may be found in otherwise healthy persons, without previously recognized clinical abnormalities, and are then designated as the "primary" aPL syndrome,⁸⁸ or in persons with one or another rheumatic disorder, e.g., SLE^{83, 84}, occurring as "secondary" manifestations.

The relationship of the various clinical manifestations to the different *in vitro* antibody assay systems is complex and incompletely understood^{82-84, 90}. Assays vary in sensitivity and specificity with regard to different clinical manifestations. Also, titers may vary with activity of disease (e.g., SLE) or over the course of pregnancy⁷¹. Clinical correlations are influenced by the specific testing system, the degree of titer elevation (compared to the normal range), and immunoglobulin type of the antibody^{71, 81, 84, 87}. Furthermore, the antigenic epitope specificities of the various antibodies are incompletely defined. However, some guidelines for standardization of the aCL test have been provided⁸⁷.

Lupus Anticoagulant (LAC) — A Misnomer

The LAC behaves as an anticoagulant *in vitro* by virtue of its inhibition of procoagulant phospholipid-containing factors. However, *in vivo*, it is paradoxically associated with predisposition to thrombosis^{79, 80, 91, 92}, for unknown reasons. Membranes of circulating⁹⁰ or vascular endothelial cells⁹³ may be perturber in such aPL syndromes possibly contributing to the antibody formation. Thus, the LAC might result,

to some extent, from an immunological reaction to damaged membranes, e.g., those found in platelets⁹⁰, abnormal placental vessels associated with thrombosis^{72, 73, 85}, or other endothelial cell damage⁹³. Under such circumstance, it would be a marker for risk to thrombosis or fetal loss, e.g., that due to placental insufficiency⁸⁴, rather than a primary pathogenetic factor which needs to be treated specifically. If the antibody does contribute primarily to clinical manifestations, its mechanisms are not known^{89, 90}; aPL's have not been described *in situ* in affected placentas. Further investigation is needed in order to develop rational therapy.

Antiphospholipid Antibodies (aPL's) and Fetal Wastage: One recent literature review concluded that the available data support an association between aPL's and history of fetal loss in women with SLE (circa 60%), but are inconclusive in women without SLE (circa 4 to 13%)^{83, 86}. Antiphospholipid antibodies have been detected in a small minority (<15%) of otherwise healthy women with a history of unexplained recurrent abortion⁸³, but inclusion of these tests is justified in work-up of such patients. Frequencies are even lower (5%) in a consecutive sample of healthy pregnant women and no significant correlation was found with fetal or maternal complications⁹⁴. Moderate to high levels of aCL of the IgG isotype correlate best with fetal wastage^{70, 71, 81}. However, women who develop such antibody titers may have primary risk factors for increased fetal wastage, e.g., clinically active lupus or possibly small, infarcted inadequate placentae^{72, 73, 85}.

Antiphospholipid Antibodies (aPL's) and Spectrum of Fetal-Maternal Complications

It is difficult to interpret the specific inter-relationships of aPL's to fetal wastage or even of the high-titered IgG aCL⁸⁹, as well as the considerable variety of complications described for the fetus and mother^{95, 96}. Such findings must be interpreted within the clinical setting of the individual pregnancy as well as the past obstetrical history.

Complicated pregnancies associated with aPL's should be managed by high-risk obstetrical specialists in facilities equipped to provide fetal monitoring and full care of both premature infants and their mothers at increased risks. Certainly, lupus activity must be treated appropriately, as indicated above, and second-trimester fetal monitoring with early delivery may be useful⁹⁷.

Treatment of Recurrent Abortion and Antiphospholipid Antibodies (aPLA's)

In the absence of controlled trials, it is difficult to know how best to manage pregnant women with recurrent abortion and aPL's. Prednisone suppression of maternal LAC has been suggested as one method to promote fetal survival^{85, 98}, but convincing data are not available⁹⁹. Others have found that full-dose anticoagulation with heparin can prevent fetal wastage in most women with aCL and LAC who have had recurrent losses or previous abnormal outcomes¹⁰⁰. However, successful pregnancy occurs in SLE with untreated

LAC¹⁰¹. Intravenous gamma globulin therapy has been reported to improve pregnancy outcomes^{102,103}. Low-dosage aspirin (e.g., 60 - 80 mg daily) has been recommended for treatment in pregnant women with aPL and history of recurrent abortion⁹⁹, but no controlled data are yet available. To further complicate matters, preeclampsia may be associated with the presence of LAC⁸⁵, although this is not the usual finding. One must consider the possible deleterious effects of high-dose prednisone on fluid retention and hypertensive aspects during pregnancy⁹⁹. Thus, high-dose prednisone may be a "two-edged" sword, especially if administered in the lupus patient with predisposition to preeclampsia.

Polymyositis-dermatomyositis (PM-DM) and Pregnancy

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are acquired degenerative and inflammatory diseases of striated muscles which belong to the spectrum of connective tissue disorders^{1, 104, 105}. Clinically, PM and DM are similar, especially in adults, and can be included within the rubric, polymyositis, which clinically does not have the evident skin involvement¹⁰⁵. These disorders may occur at all ages, with peaks in the juvenile and later middle years¹.

Because of the low incidence of PM-DM, i.e., about one-tenth of SLE over all ages, and its relative paucity in younger adults¹, the active condition is rarely seen in association with pregnancy. However, some patients with a history of prior juvenile-onset PM-DM, now in remission, may present for prepregnancy counseling or already be pregnant. Less commonly seen are patients with either prior adult-onset PM-DM who have become pregnant or those few who develop polymyositis during pregnancy. Overall, the prognosis is good for the mother, but fetal risk of morbidity and mortality is significant. The pregnancy should be considered high-risk, with careful monitoring of the mother for disease activity and the fetus for growth and well being^{106, 107}.

Onset of PM-DM in Pregnancy

Onset of PM-DM during pregnancy is associated with the poorest prognosis for the fetus. The eight reported cases reviewed^{106,112} mainly occurred in the pre-monitoring era of obstetrics and may not represent modern expectations. Fetal outcome has been variable and may not be related to steroid use. Active PM-DM seems to improve following delivery.

The initial U.S. report of DM developing during pregnancy¹⁰⁸ was a 33-year old primigravida who presented with rheumatic complaints in the first trimester. Because of a past history of pulmonary tuberculosis, she was managed without systemic corticosteroids, until after labor was induced in the 39th gestational week. A live infant weighing 2570g was delivered, but the child survived only 24 hours. The mother's clinical findings of dermatomyositis remained otherwise unchanged after delivery. Prednisone therapy (40

mg/day) was instituted two months postpartum with favorable results.

The second case of polymyositis developing during pregnancy¹⁰⁹ also presented in the first trimester. This 25-year old gravida 3 had more profound muscle weakness. She was initially treated with 60 mg prednisone daily, later increasing to 160 mg daily during the third trimester, in order to control severe muscle weakness. A stillbirth occurred at home during the eighth gestational month and the mother experienced dramatic improvement of her myositis within two days following delivery.

Another case involved a 26-year old gravida 7 who developed generalized muscle weakness in the first trimester of pregnancy¹¹⁰. She was not admitted until 36 weeks of gestation when the diagnosis of polymyositis was confirmed. Spontaneous labor was induced by artificial rupture of membranes and a healthy baby was delivered, unlike the previous reports. Steroid therapy was withheld because of a prompt clinical improvement during the immediate postpartum period.

The above-described vignettes of new onset PM-DM during pregnancy indicate the variety of reported fetal outcomes under different therapy. Of the total eight such cases reviewed¹⁰⁶, all but one had onset of PM-DM in the first trimester. No normal, term spontaneous delivery occurred in this group of pregnancies. Only four of the nine neonates survived^{106, 110-112}. One 35-year old mother at gestation, the oldest in the series, succumbed, at 6 week's postpartum of an acute, pregnancy-induced hypertensive exacerbation, at a time of steroid withdrawal.

PM-DM Antedating Pregnancy

Pregnancy in patients with a preceding history of PM-DM has been reviewed^{106,107} and summarized, both in total¹⁰⁶ and stratified according to childhood versus adult onset¹⁰⁷. The advantage of stratified analysis is that it segregates the juvenile onset patients who are more likely to have been in remission from polymyositis and for longer intervals prior to gestation, and have a better outcome¹⁰⁷.

Pregnancy in Juvenile Onset PM-DM: Five juvenile-onset PM-DM women with 10 pregnancies have been reviewed¹⁰⁷. All conceived during a period of remission of some months to 4 years duration. Exacerbation of PM-DM occurred in 4 pregnancies, 2 of which were post-abortion (1 spontaneous, 1 elective). The other 2 pregnancies resulted in live births. All 6 pregnancies without exacerbation of PM-DM resulted in live, term births.

Pregnancy in Adult Onset PM-DM: A total of 5 adult-onset PM-DM cases with 8 pregnancies were reviewed^{106,107}. Two patients conceived with active disease and both delivered at term¹⁰⁷. Six conceptions occurred during a time of inactive disease and only one resulted in an exacerbation in the third trimester¹¹³. One neonatal death secondary to extreme prematurity and two spontaneous abortions occurred in these 6 pregnancies.

These experiences suggest that pregnancy outcome is worse in patients with active, adult-onset PM-DM and more

favorable in remitted juvenile-onset disease which does not exacerbate during gestation. No neonatal effects of PM-DM have been reported in surviving children nor have placental abnormalities been reported¹⁰⁷.

Management of Pregnancy in PM-DM

Planning for pregnancy during a period of inactive disease is desirable. During pregnancy, close monitoring both for disease flares and fetal wellbeing are indicated, extending into the postpartum period^{106, 107, 112}. When PM-DM is first diagnosed during pregnancy, patients should have early sonographic confirmation of menstrual dates, serial growth studies and early institution of electronic fetal heart rate monitoring.

Only one postpartum maternal death was reported in gestational PM-DM¹¹². Prednisone therapy is recommended for disease activity in the same doses sufficient for control as in non-pregnant patients¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Cytotoxic agents are not recommended, particularly in the first trimester^{106, 107}. However, when the disease is unresponsive to corticosteroids, more aggressive therapy may be considered, especially in gestational PM-DM, which is associated with high fetal mortality. Experimental therapy in such circumstances may necessitate intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and even azathioprine.

Systemic Sclerosis (scleroderma) and Pregnancy

Systemic sclerosis (SSc) or scleroderma is a rare, multisystem CTD with prominent vascular changes which affects women more frequently than men, especially during the reproductive ages^{1, 114}. Its incidence increases with age and overall is about one-fifth of SLE and twice that of PM-DM¹, making pregnancy in SSc uncommon. Severity of SSc varies considerably, from involvement of only the digital or distal extremity skin (i.e., the CREST variant) to widespread skin and vital organ involvement, i.e., diffuse scleroderma¹. Advanced cases may have important cardiorespiratory and renal sequelae¹¹⁴ as well as significant impairment of fertility and fetal outcome¹¹⁵⁻¹²³.

Raynaud's phenomenon, which is an almost universal manifestation of SSc in women, also occurs in a primary form without associated disease. The latter occurs not infrequently in pregnancy¹²⁴. No serious outcomes were noted in pregnancies which occurred after onset of primary Raynaud's. However, premature births were more common than among controls (9% vs 1%). Also, mean weights of full-term babies were less than babies born to control mothers¹²⁴, findings similar to pregnancy outcomes in women with limited SSc¹¹⁸.

Review of Case Reports

A recent review of case reports¹¹⁹ included 21 women with SSc who had 27 pregnancies, between the ages of 18 and 40 years (median 25 1/2 years). Duration of SSc at the

time of pregnancy ranged from a few months to 10 years (median 3 1/2 years) and all but 4 patients had diffuse cutaneous sclerosis, suggesting a bias toward more advanced cases having been reported.

Effect of Pregnancy on SSc: Among the 21 patients reviewed¹¹⁹, 9 (43%) deceased as a result of complications of pregnancy, 6 with preeclampsia. Among the 12 surviving mothers, 3 (25%) also experienced preeclampsia. Postpartum renal failure was the cause of death in 5 of the 6 mothers who succumbed in a setting of preeclampsia. All had biopsy-proven renal scleroderma. Among the 9 maternal deaths, all but one (89%) had progression of disease during pregnancy, compared with 4 (33%) who progressed among the 12 survivors. In contrast, regression of SSc occurred in only one patient during two pregnancies, but progression occurred in a third pregnancy.

Effect of SSc on Pregnancy: Twenty (74%) of the 27 pregnancies progressed to live-births, two (7.4%) were aborted and five (18.5%) resulted in perinatal deaths (one intrauterine death undelivered, one still-born and three early neonatal deaths)¹¹⁹. Perinatal death did not correlate with either preeclampsia or maternal death (or both combined); two occurred in 9 surviving mothers without eclampsia and three in the remaining 12 who either had preeclampsia or succumbed. Among the 9 preeclamptic pregnancies, two resulted in both maternal and perinatal deaths, four in maternal death alone and three in survival of mother and child.

Review of Reported Series

In contradistinction to individual case reports, review of available series¹¹⁹ yields a more favorable impression of the frequency of preeclampsia, as well as maternal and perinatal survival, although abortions were relatively more common. Among 101 pregnancies, most having occurred in patients with limited scleroderma involvement, 2 maternal deaths were noted and only 6 patients experienced preeclampsia. Similarly, only 5 (5%) pregnancies resulted in perinatal death. However, spontaneous abortions occurred in 24 (24%) of the pregnancies, a higher proportion than described in the case reports, i.e., 2 (7%) of the 27 pregnancies, suggesting selection bias in the case reports.

Onset of scleroderma occurred during 9 pregnancies. Among the remaining 92 pregnancies, SSc progressed in 30, regressed in 11, was stable in 34 and unspecified in 17. Again, progression was more common than regression.

Spontaneous Abortion in Case-Control Studies

In a retrospective study of 86 SSc patients and 86 healthy controls¹²¹, spontaneous abortion occurred in 50 (16.7%) of the 299 case pregnancies compared with 32 (9.6%) of the 332 control pregnancies ($P < 0.05$). The rate was not analyzed before or after onset of scleroderma.

In a nationwide case-controlled, paired study conducted in Britain, using a postal questionnaire¹²², the relative risk of abortion prior to a diagnosis of scleroderma (28.7%) was twice (2.1:1) that of the controls (17.4%), (95% confidence

interval, 1.0-4.3). This result was supported by a small-sample, controlled study (14 SSc patients) from Bath, England¹²³.

Case-Control Study of Pregnancy Outcome

No statistically significant increase was found in the rate of past miscarriages, fetal deaths, maternal morbidity or mortality among 48 women with a history of scleroderma and a concomitant pregnancy compared with neighborhood and rheumatoid arthritis controls, all of whom had been pregnant at least once¹¹⁸. This study did not show significantly increased deterioration of scleroderma in pregnancy compared to the nonpregnant state. However, significantly more small full-term infants were born to women with scleroderma and pre-term births occurred slightly more frequently. Close monitoring for premature labor and intrauterine growth retardation was advised. Also, authors stated that patients with progressive, diffuse scleroderma should avoid becoming pregnant because of their intrinsically higher risk of developing renal crisis¹¹⁸.

Management of Pregnancy in Scleroderma

Pregnancy in women with significant pulmonary, cardiac or renal involvement from SSc is not medically advised. Should pregnancy result from a failure of contraception, therapeutic abortion should be offered¹¹⁸⁻¹²⁰. As with SLE or PM-DM pregnancies, close monitoring of both the gravida and fetus is required in the scleroderma pregnancy. In patients with renal involvement, a scleroderma renal crisis (SRC) may be difficult to distinguish from preeclampsia. Plasma renin activity is likely to be elevated in SRC and normal or decreased in preeclampsia. Episodes occurring during the first half of a viable pregnancy are more likely due to SSc whereas preeclampsia is more likely to occur in later pregnancy. If complications arise, the option of prompt termination of pregnancy at any gestational age should be considered¹²⁰. Special attention must be given to the possible fetal effects of medications which may be necessary to control maternal disease^{38, 120}, especially D-Penicillamine⁴⁶⁻⁴⁸ or cytotoxic agents⁴⁹.

Other Rheumatic Disorders

Space limitations do not permit comment on other rheumatic or autoimmune disorders, which may be reviewed in other references⁴⁻⁸. However, mention is made of lymphocytic adenohypophysitis, a nonneoplastic cause of pituitary enlargement and insufficiency occurring in pregnancy, in which early diagnosis and therapy may avert life-threatening complications¹²⁵.

Acknowledgement

We wish to express sincere appreciation to the Word Processing Center Staff of the University of Illinois College of Medicine at Peoria for their excellent cooperation in

preparation of this manuscript, to research assistant, Bobbi Vanover, for her generous help with literature searches and documentation, and to secretary, Margaret Walsh, for general assistance. Also, we would like to thank Drs. Robert T. Chatterton and Robert H. Persellin for their critical reviews of the manuscript and helpful suggestions.

References

1. MASI, A.T. & MEDSGER Jr., T.A. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: MCCARTY, D.J. (ed). *Arthritis and allied conditions*. 11.ed. Philadelphia; Lea & Febiger, 1989, p. 16-54.
2. BURROW, G.N. & FERRIS, T.F. *Medical complications during pregnancy*. 3. ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co., 1988.603 p.
3. NELSON, NM: *Current therapy in neonatal-perinatal medicine-2*. Toronto; B.C. Decker, Inc., 1990, 506p.
4. ZURIER, RB. (ed). Pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am.*, 15:193-403, 1989.
5. McCARTY, D.J. (ed) *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 11. ed. Philadelphia; Lea & Febiger, 1989, 2045 p.
6. KELLEY, W.N. HARRIS Jr. ed. RUDDY, S; SLEDGE, C.B. (eds). *Textbook of rheumatology*. 3. ed. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1989, 2144 p.
7. DOMBROSKI, R.A. Autoimmune disease in pregnancy. *MED. CLIN. N. AM.*; 73:605-621, 1989.
8. CECERE, F.A. & PERSELLIN, RH. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *CLIN RHEUM. DIS*; 7:747-768, 1981.
9. HENCH, P.S. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis, and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meetings Mayo Clin.*, 13:161-167, 1958..
10. OSTENSEN, M.; AUNE, B.; HUSBY, G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 12:69-72, 1983.
11. KLIPPLE, G.L. & CECERE F.A. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.*, 15:213-239, 1989.
12. OKA. M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 12:227-229, 1953.
13. FELBO, M. & SNORRASON, E. Pregnancy and the place of therapeutic abortion in rheumatoid arthritis *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 40:116-126, 1961.
14. BULMASH, J .M. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Obstet Gynecol Annu.*, 8:223-276, 1979.
15. NOLTEN, W.E. & Rueckert P.A. Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol.*, 139:492-498, 1981.
16. ANSAR, S., PENHALE, W.J., TALAL, N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases: Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol.*, 121:531-559, 1985.
17. OSTENSEN, M. & HUSBY, G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 26:1155-1159, 1983.
18. BRABIN, B.J. Epidemiology of infection in pregnancy. *Rev Infect Dis.*, 7:579:603, 1985.

19. SRIDAMA, V.; PACINI, F.; YANG, S.L. et al. Decreased levels of helper T cells: a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N. Eng. J Med.*, 307:352-356 1982..
20. KRAUSE, P.J.; INGARDI, C.J.; PONTIUS, L.T. et al: Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol.*, 157:274-280, 1987.
21. OSTENSEN, M.; REVHAUG, A.; VOLDEN, G. et al. The effect on pregnancy of functions of inflammatory cells in healthy women and in patients with rheumatic diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 66:247-253, 1987.
22. UNGER, A.; KAY, A.; GRIFFIN, A.J. et al. Disease activity and pregnancy associated alpha 2-glycoprotein in rheumatoid arthritis during pregnancy. *Br Med J (Clin Res)*, 5:750-752, 1983.
23. OSTENSEN, M.; VON SCHOULTZ, BL; HUSBY, G. Comparison between serum alpha 2 pregnancy-associated globulin and activity of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis during pregnancy. *Scand J Rheumatol*; 12:315-318, 1983.
24. HERNANDEZ-AVILA, M.; LIANG, MH.; WILLETT, WC. et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 33:947-953, 1990.
25. NELSON, J.L.; NISPEROS, B.B.; HUGHES, KA.; HANSEN, J.A. Maternal-fetal disparity for HLA-DQ antigens is associated with the pregnancy induced remission of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 33:S10, 1990.
26. WHITE, C.A. Collagen disease in pregnancy. In: *Sciarra, J.J. (ed). Gynecology and obstetrics*, vol. 3. Hagerstown, Harper and Row, 1980.
27. YOSHINO, S. & UCHIDA, S. Sexual problems of women with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehab.*, 62:122-123, 1981.
28. KAY, A.: & BACH, F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.*, 24:169-173, 1965.
29. MASI, A.T.; JOSIPOVIC, DB.; JEFFERSON, W.E. Low adrenal androgenic-anabolic steroids in women with rheumatoid arthritis (RA): gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal control women indicating decreased 11-deoxy-17-ketosteroid excretion. *Semin Arthritis Rheum.*, 14:1-23, 1984.
30. SSILMAN, A.J. Is pregnancy a risk factor in the causation of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.*, 45:1031-1034, 1986.
31. ENGEL, A. Rheumatoid arthritis in U.S. adults 1960-1962. In: BENNET, PH. & WOOD, P.H.N. (eds). *Population studies in the rheumatic diseases*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, p. 83-89.
32. MUSEY, VC.; COLLINS, DC.; BROGAN, DR. et al. Long term effects of a first pregnancy on the hormonal environment: estrogens and androgens. *J Clin Endocrin Metab.*, 64:111-118, 1987.
33. GAO, X.; OLSEN, N.J.; PINCUS, T.; STASTNY, P. HLA-DR alleles with naturally occurring amino acid substitutions and risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 33:939-946, 1990.
34. LEE, P. Anti-inflammatory therapy during pregnancy and lactation. *Clin Invest Med.*, 8:328-332, 1985.
35. SIBI, B.M.; MIRRO, R.; CHESNEY, C.M.; LEFFLER, C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 74:551-557, 1989.
36. THORP, J.A.; WALSH, S.W.; BRATH, PC. Low-dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by human placental arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 159:1381-1384, 1988.
37. SLONE, D.; HEINONEN, O.P.; SISKIND, V.; MONSON, R.R.; KAUFMAN, D.W.; SHAPIRO, S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet*, 1:1373-1376, 1976.
38. HEINONEN, O.P.; SLONE, D.; SHAPIRO, S. *Birth defects and drugs in Pregnancy*. Littleton, Mass., Publishing Sciences Group, 1977, 516p..
39. ROUBENOFF, RL; HOYT, j.; PETRI, M.; HOCHBERG, M.C.; HELLMANN, D.B. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum.*, 18:88-110, 1988.
40. WERLER, M.M.; MITCHELL, A.A.; SHAPIRO, S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med.*, 321:1639-1642, 1989.
41. FDA. Labeling for oral and rectal over-the-counter aspirin and aspirin-containing drug products; final rule. *Federal Register*, 55 (120):27776-27784, 1990.
42. GABBE, S.G. Drug Therapy in autoimmune diseases. *Clin Obstet Gynecol.*, 26:635-641, 1983.
43. ULLBERG, S.; LINDQUIST, N.G.; SJÖSTRAND, S.E. Accumulation of chorio-retino-toxic drugs in the foetal eye. *Nature*, 227:1257-1258, 1970.
44. PARKE, A. Antimalarial drugs and pregnancy. *Am J Med*; 85(Suppl 4A):30-33, 1988.
45. HART, C.W.; NAUNTON, R.F. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol.*, 80:407-412, 1984.
46. MJOLNEROD, O.K.; RASMUSSEN, K.; DOMMERUD, S.A.; GJERULSEN, S.T. Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet*, 1:673-675, 1971.
47. SOLOMON, L.; ABRAM, G.; DINNER, M. et al. Neonatal abnormalities associated with D-Penicillamine treatment during pregnancy (Letter). *N Engl J Med*, 296:54-55, 1977.
48. ENDRES, W. D-Penicillamine in pregnancy: to ban or not to ban? *Klin Wochenschr*, 59:535-537, 1981.
49. MILUNSKY, A.; GRAEF, J.W.; GAYNOR Jr., M.F. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr*, 72:790-795, 1968.
50. MASI, A.T.; MEDSGER, T.A. A new look at the epidemiology of ankylosing spondylitis and related syndromes. *Clin Orthop*, 143:15-29, 1979.
51. GRAN, J.T.; HUSBY, G.; HORDVIK, M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Troms, northern Norway. *Ann. Rheum Dis.*, 44:359-367, 1985.
52. HART, F.D. Bechterew's syndrome in women: is it different from that in men? *Scand. J. Rheumatol*, 32:38-40, 1980.
53. GOODMAN, C.E.; LANGE, R.K.; WAXMAN, J. et al. Ankylosing spondylitis in women. *Arch Phys Med Rehab*, 61:167-170, 1980.
54. GRAN, J.T.; OSTENSEN, M.; HUSBY, G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol*, 12:126-129, 1985.
55. GRAN, J.T. & HUSBY, G. Ankylosing spondylitis in women. *Semin Arthritis Rheum*, 19:303-312, 1990.
56. OSTENSEN, M. & HUSBY, G. Stensen M, Husby G: Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rhem. Dis. Clin. N. Am.*, 15:241-254, 1989.
57. OSTENSEN, M.; ROMBERG, O.; HUSBY, G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*, 25:140-143, 1982.

58. OSTENSEN, M. & HUSBY, G. Pregnancy and rheumatic disease: a review of recent studies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Klin Wochenschr.*, 62:891-895, 1984.
59. VEILLE, J.C.; HOHIMER, A.R.; BURRY, K. et al. The effect of exercise on uterine activity in the last eight weeks of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151:727-730, 1985.
60. OSTENSEN, M. & HUSBY, G. Antirheumatic drug treatment during pregnancy and lactation. *Scand. J. Rheum.*, 14:1-7, 1985.
61. FRAGA, A.; MINTZ, G.; OROZCO, J.; OROZCO, J.H. Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1:293-298, 1974.
62. WALLACE, D.J. & DUBOIS, E.L. Lupus, pregnancy, and neonatal lupus. In: Wallace, D.J. & Dubois, E.L. (eds). *Dubois' Luppus Erythematosus*. 3. ed. Philadelphia, Lea & Fediger, 1987, p. 565-579.
63. ZURIER, R.B. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. In: Lahita, R.G. (ed). *Sistemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley & Sons, 1987, pp 541-554.
64. MINTZ, G. & RODRIGUESZ-ALVAREZ, E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 15:225-274, 1989.
65. LOCKSHIN, M.D. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum.*, 2:667-670, 1989.
66. MINTZ, G.; NIZ, J.; GUTIERREZ, G. et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol*; 13:732-739, 1984.
67. LOCKSHIN, M.D.; REINITZ, E.; DRUZIN, M.L. et al. Lupus pregnancy; case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during pregnancy. *Am J Med.*, 77:893-898, 1984.
68. ZURIER, R.B.; ARGYROS, T.G.; URMAN, J.D. et al. Systemic Lupus erythematosus management during pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 51:178-180, 1978.
69. FINE, L.G.; BARNETT, E.V.; DANOVIKICH, G.M. et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy: UCLA conference. *Ann Intern Med.*, 94:667-677, 1981.
70. LOCKSHIN, M.D.; DRUZIN, M.L.; GOEI, S. et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, 313:152-156, 1985.
71. ISHII, Y.; NAGASAWA, K.; MAYUNI, T.; Y. Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.*, 49:387-390, 1990.
72. ABRA, PWSLU. C.R.; VEGAS, M.E; SWINEHART, G. Gynves, M.T. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 303:668-672, 1980.
73. HANLY, J.G.; GLADMAN, D.D.; ROSE, T.H.; LASKIN, C.A.; UROWITZ, M. B. Lupus pregnancy: a prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum.*, 31:358-366, 1988.
74. GRIGOR, R.R.; SHERVINGTON, P.C.; HUGHES, G.R.V. et al. Outcome of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Proc. R. Soc. Med.*, 70:99-100, 1977.
75. BUYON, J. & SZER, I. Buyon J, Szer I. Passively acquired autoimmunity and the maternal fetal dyad in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.*, 9:283-304, 1986.
76. WATSON, R.M.; LANE, A.T.; BARNETT, N.K. et al. Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine*, (Baltimore), 63: 362-378, 1984.
77. LOCKSHIN, M.D.; BONFA, E.; ELKON, D.; Druzin, M.L. Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 31:697-701, 1988..
78. LEVITZ, M.; JANSEN, V.; DANCIS, J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol.*, 132:363-366, 1978.
79. BOWIE, E.J.; THOMPSON JR., J.H; PASCUIZZI, C.A. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J. Clin. Lab. Med.*, 62:416-430, 1963.
80. NILSSON, I.M.; ASTEDT, B.; HEDNER, U.; BEREZIN, D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med. Scand.* 197:153-159, 1975.
81. HARRIS, E.N.; CHAN, J.K.H.; ASHERSON, R.A.; ABER, V.R.; GHARAVI, A.E.; HUGHES, G.R.V. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch. Intern. Med.* 146:2153-2156, 1986.
82. PARKE, A.L. Antiphospholipid antibody syndromes. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 15:275-286, 1989.
83. LOVE, P.E. & SANTORO, S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 112:682-698, 1990.
84. SAMMARITANO, L.R.; GHARAVI, A.E.; LOCKSHIN, M.D. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum.* 20:81-96, 1990.
85. BRANCH, D.W.; SCOTT, J.R.; KOCHENOUR, N.K. et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N. Eng. J. Med.*, 313:1322-1326, 1985.
86. KOSKELA, P.; VAARALA, O.; MÄKITALO, R.; PALOSUO, T.; AHO, K. Significance of false positive syphilis reactions and anticardiolipin-antibodies in a nationwide series of pregnant women. *J. Rheumatol.* 15:70-73, 1988.
87. HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E.; PATEL, S.P.; HUGHES, G.R.V.: Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april 1986. *Clin. Exp. Immunol.*, 68., 215-222, 1987.
88. ASHERSON, R.A.; KHAMASHTA, M.A.; ORDI-ROS, J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* (Baltimore), 68:366-74, 1989.
89. QAMAR, T.; LEVY, R.A.; SAMMARITANO, L.; GHARAVI, A.E.; LOCKSHIN, M.D. Characteristics of high-titer IgC antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus patients with and without fetal death. *Arthritis Rheum.*, 33:501-504, 1990.
90. KHAMASHTA, M.A.; HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E. et al. Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann. Rheum. Dis.*, 47:849-854, 1988.
91. MUEH, J.R.; HERBST, K.D.; RAPAPORT, S.I. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Intern. Med.*, 92:156-159, 1980.
92. BOEY, M.L.; COLACO, C.B.; GHARAVI, A.E. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br. Med. J.*, 287:1021-1023, 1983.
93. ANGLES-CANO, E.; SULTAN, YL; CLAUVEL, J.P. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relation to endothelial cell damage. *J. Lab. Clin. Med.*, 94:312-323, 1979.
94. HARRIS, E.N. & SPINNATO, J. Should sera of healthy pregnant women be screened for anticardiolipin antibodies? *Arthritis Rheum.*, 33 (Suppl.) S28, 1990.
95. REECE, E.A.; GAMBRIELLI, S.; CULLEN, M.T. et al. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163:162-169, 1990.

96. MAKAR, A. Ph.; VANDERHAYDEN, J.S. VERHEYEN, A. Material and fetal complications associating lupus anticoagulant and its management: three case reports. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Med.*, 36:185-195, 1990.
97. DRUZIN, M.L.; LOCKSHIN, M.D., EDERSHEIM, T.G. et al. Second-trimester fetal monitoring and preterm delivery in pregnancies with systemic lupus erythematosus and/or circulating anticoagulant. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157:1510, 1987.
98. LUBBE, W.F.; BUTLER, W.S.; PALMER, S.J.; LIGGINS, G.C. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91:357-363, 1984.
99. LOCKSHIN, M.D.; DRUZIN, M.L.; QAMAR, T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 160:439-443, 1989.
100. ROSEVE, M.H.; TABSH, K.; WASSERSTRUM, N. et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet. Gynecol.*, 75:630-634, 1990.
101. STAFFORD-BRADY, F.J.; GLADMAN, DD.; UROWITZ, M.B. Successful pregnancy in systemic lupus erythematosus with an untreated lupus anticoagulant. *Arch. Intern. Med.*, 148:1647-1648, 1988.
102. SCOTT, JR.; BRACH, D.W.; KOCHENOUR, N.K. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159:1055-1056, 1988.
103. PARKE, A.; MAIER, D.; WILSON, D. et al. Intravenous gamma-globulin, antiphospholipid antibodies, and pregnancy (Letter). *Ann. Intern. Med.*, 110:495-496, 1989.
104. PLOTZ, P.H.; DALAKAS, M.; LEFF, R.L. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disease: NIH Conference. *Ann. Intern. Med.*, 111:143-157, 1989.
105. BUNCH, TW.; Polymyositis: a case history approach to the differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 65:1480-1497, 1990.
106. ROSENZWEIG, B.A.; Rotmensch S. Binette SP, Phillippe M: Primary idiopathic polymyositis and dermatomyositis complicating pregnancy: diagnosis and management. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 44:162-170, 1989.
107. MINTZ, G. Dermatomyositis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 15:375-382, 1989.
108. TSAI, A.; LINDHEIMER, M.D.; LAMBERG, S.I. Dermatomyositis complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 41:570-573, 1973.
109. BAYER, K.A.; SIEGLER, M.; LINDHEIMER, M.A. Polymyositis complicating pregnancy. *Arch. Intern. Med.*, 139:449, 1979.
110. KATZ, A.L. Another case of polymyositis in pregnancy (Letter). *Arch. Intern. Med.*, 140:1123, 1980.
111. DITZIAN-KADANOFF, R.; REINHARD, J.D.; THOMAS, C.; SEGAL, AS. Polymyositis with myoglobinuria in pregnancy: a report and review of the literature. *J. Rheumatol.*, 15:513-514, 1988.
112. ENGLAND, M.J.; PERLMANN, T.; VERIAVA, y. Dermatomyositis in pregnancy: a case report. *J. Reprod. Med.*, 31:633-636, 1986.
113. GUTIERREZ, G.; DAGNINO, R.; MINTZ, G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 27:291-294, 1984.
114. MASI, A.T. Clinical-epidemiologic perspective of systemic sclerosis (scleroderma). In: JAYSON, M.I.V. & Black, C.M. (ed.) *Systemic Sclerosis-Scleroderma*. Sussex, England, John Wiley and Sons Ltd., p. 7-31. 1988.
115. BALLOU, S.P.; MORLEY, J.J.; KUSHNER, I. Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 27:295-298, 1984.
116. KITRIDOU, RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease, poly/dermatomyositis and scleroderma. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 6:173-178, 1988.
117. SIAMOPOULOU-MAVRIDOU, A.; MANOUSSAKIS, M.N.; MAVRIDIS, A.K.; MOUTSOPOULOS, H.M. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 47:982-987, 1988.
118. STEEN, V.D.; CONTE, C.; DAY, N.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; Medsger Jr., T.A. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 32:151-157, 1989.
119. BLACK, C.M. & STEVENS W.M. Scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 15:193-212.
120. MAYMON, R. & FEJGIN, M. Scleroderma in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 44:530-534, 1989.
121. GIORDANO, M.; VALENTINI, G.; LUPOLI, S.; GIORDANO, A. Pregnancy and systemic sclerosis (Letter). *Arthritis Rheum.*, 28:237-238, 1985.
122. SILMAN, A.J. & BLACK, C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 47:441-44, 1988.
123. MCHUGH, N.J.; REILLY, P.A.; MCHUGH, L.A. Pregnancy outcome and autoantibodies in connective tissue disease. *J. Rheumatol.*, 16:42-46, 1989.
124. KAHL, L.E.; BLAIR, CL; RAMSEY-GOLDMAN, R. STEEN, V.D. Pregnancy outcomes in women with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.*, 33:1249-1255, 1990.
125. FEIGENBAUM, S.L.; MARTIN, M.C.; WILSON, C.B.; JAFFE, R.B. Lympholytic adenohypophysitis: a pituitary mass lesion occurring in pregnancy. *Am. J. Obstet, Gynecol.*, 164, 1991 (in press)

W.1997.

Doença Óssea de Paget: Diagnóstico e Terapêutica

João Francisco Marques Neto*
João Carlos Tavares Brenol**

RESUMO

Os autores apresentam uma atualização dos conceitos relacionados à etiopatogenia, diagnóstico clínico e exames subsidiários, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico da doença óssea de Paget. Apresentam as principais características clínicas e radiológicas em 42 pacientes seguidos nas disciplinas de Reumatologia da FCM-UNICAMP e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Discutem as eventuais complicações e as principais perspectivas terapêuticas.

Unitermos: Doença Óssea de Paget, osteodistrofia deformante, diagnóstico e tratamento.

INTRODUÇÃO

Desde sua descrição, em 1876²⁸ a osteíte deformante já se mostrava uma enfermidade dinâmica, constituída por fases alternadas de osteoclastose e osteogênese, e resultando em um estado de desequilíbrio da arquitetura óssea, levando-a à configuração de um mosaico. Isto induz ao aumento volumétrico do osso, deformando-o, paralelamente à ocorrência de alterações inflamatórias locais que por prejudicarem os mecanismos da calcificação normal, propiciam frequentemente ao aparecimento de fraturas patológicas^{3, 5, 7, 11, 39}.

As regiões afetadas, multifocais, podem-se apresentar quentes à apalpação, e aparentando proliferações hiperostóticas, em razão do que foi chamada inicialmente de osteíte deformante. Entretanto, como nunca se pôde efetivamente demonstrar uma patogenia inflamatória, aceita-se melhor a designação de osteodistrofia deformante ou doença óssea de Paget.

A frequência da enfermidade é notória acima dos 50 anos, conquanto mais da metade dos casos descritos cursem assintomáticos, constituindo-se o diagnóstico em mero

achado radiológico fortuito. Schmörl, em mais de quatro mil necropsias encontrou cerca de 3% de pacientes pagéticos, e nenhum em faixa etária inferior aos 30 anos.

A prevalência da enfermidade de Paget no mundo é muito variável: na Inglaterra, 3% da população acima dos 40 anos; muito frequente na França, Alemanha, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos, já se mostra mais rara na Índia, Japão, China, África, Mediterrâneo e Brasil^{2,14}.

Em uma revisão de Zanzi e colaboradores, em 1679 pacientes, demonstrou-se uma incidência familiar em 76 casos, o que perfaz aproximadamente uma frequência de 5%.

Em relação ao sexo, parece acometer mais homens que mulheres na proporção de 2 a 3 para 1²¹.

ETIOPATOGENIA

Não existem ainda explicações plausíveis para a distribuição da doença, seja com relação à ocorrência familiar, principalmente entre gêmeos, seja em relação à distribuição geográfica. Embora haja casos familiares em indivíduos portadores de antígenos de histocompatibilidade (HLA) semelhantes, este achado não é uniforme entre os autores.

Recentemente, tenta-se associar as alterações do trabeculado ósseo à ação de linfocinas liberadas por linfócitos T, sensibilizadas por um agente agressor de natureza biológica, provavelmente viral. Corroborando tal hipótese têm sido

* Professor Titular de Reumatologia FCM-PUCAMP, Livre-Docente e Professor Adjunto de Reumatologia da FCM-UNICAMP.

** Professor Assistente de Reumatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

descritas inclusões intracelulares de estrutura semelhante à arquitetura viral^{22,24}, particularmente o vírus do sarampo e o pneumovírus, encontrado por Rebel na França³⁰, Mills & Singer²³ nos EUA e Schulz³⁶ na Alemanha. Existem variações nas descrições, mas estas podem ser devido a diferenças nas técnicas usadas, ou a vírus cujos determinantes antigênicos sejam semelhantes.

Já foi cogitado que esses vírus invadiriam o esqueleto algum tempo antes da apresentação clínica do quadro, propagar-se iam e persistiriam nos osteoclastos³³, eventualmente estimulando-se o início de reabsorção anormal, ou uma alteração imunológica que promoveria a reação inflamatória crônica envolvendo células mononucleares que se fundiriam aos osteoclastos^{2,5,31,32}.

Entretanto, também a proliferação secundária dos osteoblastos é anormal embora com intuito regenerador, apresentando marcante efetividade.

Histologicamente, as primeiras alterações começam a aparecer na medula óssea que perde sua estrutura normal para adotar a aparência e as características de um tecido conjuntivo primitivo^{9,12,20}. Enquanto isso, aumentam os processos de osteólise e osteogênese no tecido ósseo limitante, que perde também sua arquitetura normal, esboçando um aspecto multifocal em "mosaico", onde se alternam osso lamelar anormal e cortical anormalmente espessado, levando à formação de ossos deformados, de resistência diminuída e maior facilidade para fraturas espontâneas. Embora os osteoblastos e osteoclastos não tenham a mesma origem, sua anormalidade funcional está certamente relacionada à patogênese da doença²⁹.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Reconhecem-se formas monostóticas e poliostóticas, que acometam um ou vários ossos, e nestas, por mais extensas e intensas que sejam as lesões ósseas, sempre haverá áreas de massa óssea normal, fato bastante peculiar à enfermidade.

Clinicamente, aparece na maior parte das vezes após os 40 anos, embora eventualmente possa manifestar-se antes disso, e quase sempre com curso assintomático, sendo a maioria dos pacientes diagnosticados por achados radiológicos fortuitos¹⁴.

Quando há sintomas, estes variam desde cefaléia hemi-crânica, ou de localização variável, cujo caráter é de difícil definição, mas que, caracteristicamente, apresenta exacerbação às manobras de Valsalva, até dores musculares e ósseas localizadas, transtornos da audição, fraturas espontâneas e deformidades ósseas.

O curso clínico é lento e, muitas vezes, interrompido por períodos assintomáticos. A evolução pode até mesmo levar à invalidez, contudo, a morte geralmente sobrevém por complicações de outra natureza (Quadro 1).

As primeiras alterações radiológicas usualmente passam inadvertidas, e no início constituem apenas áreas de osteólise, para evoluírem posteriormente para espessamento e dilatação da massa óssea e encurvamento dos ossos longos, embora na maioria das vezes ao lado de um osso

acometido observa-se outro normal. Por exemplo, é clássica a imagem de tíbia intensamente acometida e o perônio normal. Há uma certa eleição para a topografia das lesões: pelve, vértebras, calota craniana, fêmur, úmero e calcâneo. Raramente mostram-se acometidos perônio, cúbito, clavícula, costelas e quase nunca ossos das mãos e face^{1,7,19}.

Quadro 1. Sinais e sintomas osteoarticulares

Dor	esquelética (óssea)
	articular
	muscular
	radicular
	cefaléia
Deformidades	espessamento, "bowing"
	aumento craniano, "crânio corrugado"
	platibasias
	cifoescoliose
	protrusão acetabular
Fraturas	completa
	fissura
	compressão vertebral e colapso
Miscelânea	degeneração maligna
	(geralmente sarcomatosa)
	tumor de células gigantes
	osteoporose circunscrita
	osteoartrite
	vascularização óssea e temperatura de pele aumentada
	hipercalcemia por imobilização



Figura 1. Radiografia da bacia em ântero-posterior revelando alargamento da linha inominada, alternância de maior e menor densidade óssea abrangendo asa do íliaco, acetábulo e aumento do volume do púbis.

A avaliação laboratorial do envolvimento ósseo somente se demonstra positiva nos pacientes com grande extensão de acometimento esquelético, através do aumento da atividade da fosfatase alcalina e, por vezes, também da ácida. A calciúria, a hipercalcemia e a hemossedimentação encon-

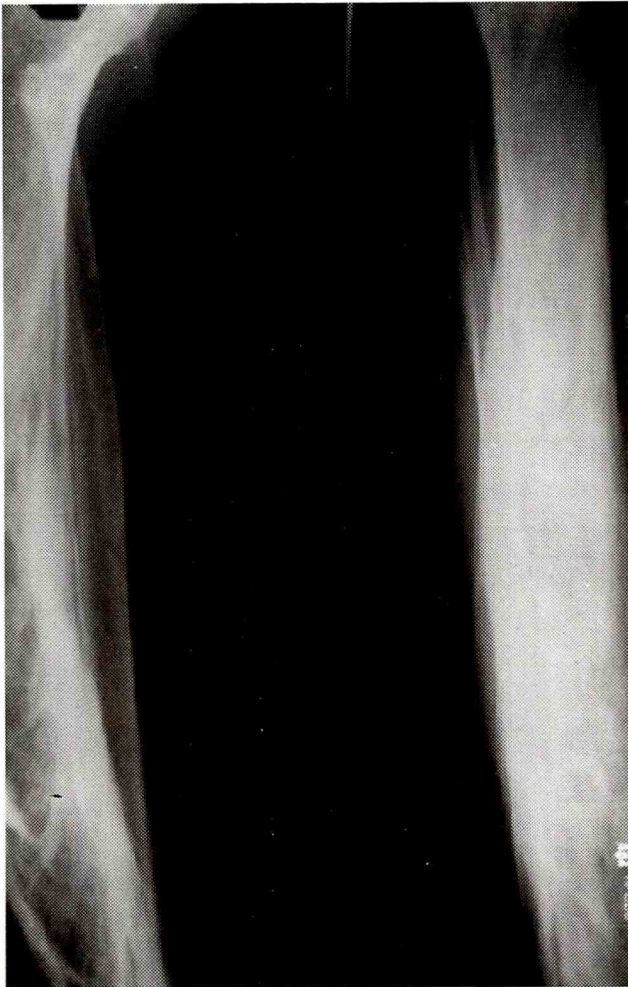


Figura 2. Radiografia da perna, vista de frente, com tibia em "cavaleiro" e fibula normal.



Figura 3. Alterações do fêmur, determinantes da coxa vara.

tram-se elevadas em alguns pacientes, entretanto quase sem significado clínico.

Dentre as complicações, as mais frequentes são as fraturas, o acometimento de pares cranianos, a litíase renal e a artrose secundária. Alguns pacientes desenvolvem síndrome hipercaleêmica de instalação aguda ou sintomas decorrentes de alterações na biomecânica dos ossos neoformados.

Pode haver diferenciação de um foco pagético para sarcoma, o que pode ser clinicamente suspeitado quando da rápida instalação de sinais e sintomas em uma lesão antes silenciosa. Nestes casos, a velocidade de hemossedimentação se eleva substancialmente. Esta transformação ocorre em 1 a 5% dos pacientes e nos de evolução prolongada.

Embora os aspectos clínicos sejam clássicos (aumento do volume ósseo com deformidades, geralmente assimétricas, cefaléia do tipo vascular, com engurgitamento dos vasos temporais, acometimento dos pares cranianos, surdez, cegueira, alterações posturais e esternalgia), são de instalação insidiosa e progressiva, não permitindo um diagnóstico precoce.

Outras manifestações, como deformidade da mandíbula condicionando acometimento das articulações temporomandibulares, fácies tipo acromegálica, achatamento do tórax por envolvimento condroesternal, enfisema pulmonar e infecções respiratórias, também são de instalação tardia.

A multiplicidade de aspectos radiológicos encontrados admite com frequência — e principalmente quando o aumento volumétrico do osso ainda não é evidente — diagnóstico diferencial com lesões metastáticas, particularmente as do carcinoma da próstata.

Os parâmetros laboratoriais revelam aumento da fosfatase alcalina e da hidroxiprolinúria, mantendo-se normais os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, embora possa ocorrer hipercalemia nas formas polioestóticas^{14, 17}

Em face da instalação lenta e insidiosa das manifestações clínicas, o diagnóstico precoce da doença é difícil, uma vez que se associa à extrema variedade de aspectos radiológicos, associados à inespecificidade dos recursos laboratoriais.

Sistematizados os procedimentos para o diagnóstico da doença óssea de Paget (Quadro 2), o autor¹⁹ apresenta sua experiência no seguimento desses pacientes. Treze eram do



Figura 4. Radiografia de crânio, vista de perfil, mostrando aumento da espessura da tábua óssea, osteoporose raizada como padrão da doença.

sexo masculino (31%) e 29 do feminino (69%), a maioria de raça branca (90%), entre 61 e 70 anos de idade, sendo a mínima de 52 anos e a máxima de 93.

Apenas 23 (55%) pacientes apresentavam-se sintomáticos acometidos por dores ósseas generalizadas (46%) ou confinada aos membros inferiores (54%), principalmente ao nível da coxa, fato que dificultou sobremaneira a avaliação do tempo de doença.

Outros apresentavam eventualmente cefaléia de tipo vascular, lombalgia ou cervicálgia.

A forma de apresentação foi poliostótica em 84,4% dos casos. Nos demais pacientes, assintomáticos, o diagnóstico se efetuou mediante achados radiológicos na avaliação de campos pulmonares, crânio, coluna lombossacra, ossos longos, urografia excretora e colecistograma oral.

Devido à alta freqüência das alterações ósseas, a evidência de diferentes aspectos dependerá da fase em que se apresentar o paciente.

Na fase osteoclástica-osteoblástica, há lesões mistas, e na fase osteoblástica predominam as lesões de esclerose óssea de padrão condensante e com aumento volumétrico do osso.

Nos casos citados, revelaram-se alterações ósseas características, predominantemente do tipo reparadoras nos ossos da bacia (90,47%), crânio (54,76%), fêmur (42,85%), tíbia (24,42%), coluna vertebral (14,28%) e úmero (7,14%) (tabela 1).

Tais aspectos variam também em função do osso acometido, porquanto na bacia são comuns as lesões mistas, com trabeculado mais evidente e grosseiro; no íliaco, a trama é mais periférica; no púbis e ísquio, as lesões se apresentam hipertróficas e condensantes, e a protusão e adelgaçamento ao acetábulo são achados ocasionais (Figura 1).

Nos ossos longos dominam as lesões mistas, a cortical se espessa com estreitamento medular e com maior evidência da rede trabecular nas epífises e diáfises.

São freqüentes as deformidades por aumento do volume e arqueamento ósseo, sendo também comuns as fraturas patológicas (Figuras 2 e 3).

No crânio, os aspectos radiológicos variam desde focos circunscritos de osteoporose, até lesões ora líticas, ora con-

Quadro 2. Orientação diagnóstica na doença de Paget: Procedimentos recomendados

Anamnese
Exame físico
Avaliação radiológica
Hemossedimentação
Fosfatase alcalina
Cálcio plasmático
Fósforo plasmático
Cintilografia óssea
Exame otoneurológico
Biopsia óssea

Tabela 1. Alterações radiológicas da doença óssea de Paget

Regiões acometidas	%
Bacia	90,5
Crânio	54,8
Fêmur	42,8
Tíbia	21,4
Vértebras	14,3
Úmero	7,1

densantes, com espessamento da tábua externa até platibasia. A mandíbula pode aumentar de volume, mostrando-se, entretanto, porótica; a lâmina dura desaparece e o alvéolo dentário se oblitera (Figura 4).

Destaque especial deve merecer o acometimento das articulações coxofemorais pela doença de Paget. Admite-se que a coxopatia do Paget se diferencie da coxoartrose, embora ambas possam coexistir tendo em conta a faixa etária do doente acometido pela enfermidade (Figura 3).

Na doença de Paget, ocorre pinçamento global da fenda articular com pouca ou nenhuma osteofitose. Tal pinçamento é predominantemente súpero-medial, provavelmente em função da freqüência de coxa vara e da protusão acetabular.

Deve-se diferenciar a osteofitose do aumento de volume das bordas ósseas na distrofia pagética. As imagens geólicas, freqüentes na coxoartrose, são raras.

Levando-se em conta esses critérios, bem como o tempo de instalação das alterações articulares na coxofemoral, que é bem mais insidioso na doença de Paget, pode se identificar a coxopatia pagética em 45,23% dos nossos pacientes, e a coxoartrose em 21,42%.

Como critérios laboratoriais, são indispensáveis as avaliações da velocidade de hemossedimentação e da fosfatase alcalina, que se mostram usualmente elevadas respectivamente em 94 e 75% dos pacientes. Os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo são quase normais, o que se torna sobremaneira útil no diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas metabólicas, conquanto na fase osteolítica, a hipercalcemia possa ocorrer.

A avaliação da excreção urinária de hidroxiprolina, quando possível de execução, constitui excelente critério diagnóstico. É entretanto, muito mais útil como parâmetro de controle terapêutico.

A eletroforese de proteínas revelou-se sempre normal.

O mapeamento ósseo, mediante cintilografia com ^{99m}Tc , elaborado em 12 pacientes, demonstrou ser recurso bastante útil na varredura de lesões focais ainda não manifestas clinicamente ou radiologicamente.

A hipercaptação focal, conquanto inespecífica, traduz muito ilustrativamente a ocorrência de áreas onde o metabolismo ósseo, mais particularmente a mobilização do cálcio, acelera-se de forma mais acentuada. Sem dúvida alguma, este critério é muito mais útil como parâmetro de controle terapêutico do que como elemento diagnóstico.

O fato de 44% dos pacientes nesta casuística apresentarem-se assintomáticos, quando da postulação do diagnóstico — surpreendidos apenas pela avaliação radiológica, destinada a investigar outras condições mórbidas — já corrobora as limitações e o subjetivismo dos parâmetros clínicos na sistematização diagnóstica.

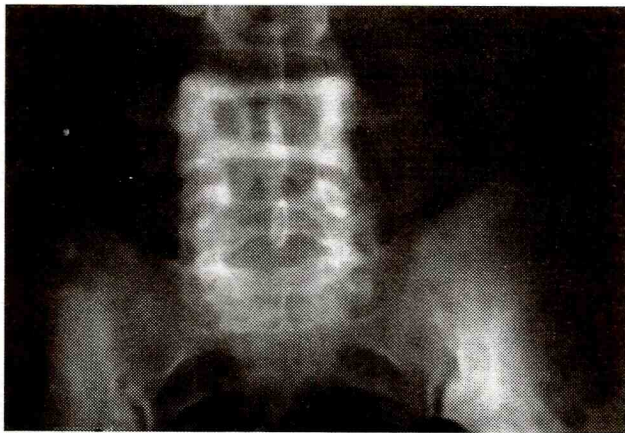


Figura 5. Acometimento de coluna com alteração da forma aumentando o diâmetro de base e da densidade do corpo vertebral.

As deformidades por aumento volumétrico do osso, quando presentes, sugerem fortemente o diagnóstico. Entretanto, sendo de ocorrência tardia, por instalação insidiosa e progressiva, não se constituem em critérios úteis ao diagnóstico precoce da doença.

Resta, portanto, nos pacientes sintomáticos, a avaliação da dor e suas características: dor lombar, ao nível de articulação coxofemoral ou em ossos longos, de início insidioso, fraca intensidade, evoluindo de forma lenta para média e forte intensidade; dor contínua, ritmo mecânico, caráter em peso ou constrição, irradiada para partes moles, melhorando com o repouso e piorando com a solicitação funcional².

Como fatores determinantes da dor na doença de Paget, há que se considerar as alterações ósseas, subluxações, fissuras, fraturas patológicas e, mais raramente, degeneração sarcomatosa.

Outras determinações de dor a serem consideradas são a fibrose e a hipervascularização da medula, artrose se-

cundária e acometimento neurológico. Este se caracteriza por síndromes compressivas raquimedulares, da cauda equina e da artéria basilar, principalmente em função das deformidades ósseas vertebrais e do crânio.

Três fatores principais estariam aí interagindo. Primeira-mente, o aumento progressivo no volume do osso subcondral, com acentuação da incongruência normal das superfícies articulares e degeneração secundária da cartilagem.

Em segundo lugar, a biodinâmica alterada tanto da marcha quanto dos pontos de pressão das estruturas cartilaginosas justapostas nas articulações coxofemorais. E, por último, a expansão desigual do osso subcondral, que prevê um suporte alterado e inadequado às necessidades da cartilagem articular precipitando então a degeneração osteoartrítica.

Paralelamente, devem ser ressaltadas as alterações encefálicas, caracterizadas por ectasias de ramos da carótida externa e lesões vasculares ateromatosas¹³ resultando em cefaléia do tipo vascular, hipoacusia, vertigem, tinitus, ataxias transitórias, ambliopia e confusão mental.

Em razão disto, torna-se imprescindível, na sistematização diagnóstica da doença de Paget, a elaboração de um exame otoneurológico.

A avaliação histopatológica da massa óssea, principalmente se efetuada mediante histomorfometria, pode ser bastante útil.

Entretanto, apresenta como principal limitação a topografia focal da doença e seu comportamento dinâmico (pela alternância das fases osteoclástica, mista e osteoblástica), além de constituir método invasivo.

A experiência adquirida com nossos casos nos leva a afirmar que no diagnóstico de dores ósseas do paciente idoso, e principalmente quando forem acometidos os segmentos ósseos já citados, a doença óssea de Paget deve ser lembrada, adotando-se a seguinte rotina:

1. radiografias de bacia óssea, em ântero-posterior, uma vez que mais de 90% apresentavam lesões características;
2. caso não detectadas nestes locais, crânio e fêmur, cujas incidências embora menores (54,7 a 42,8%, respectivamente) complementam de forma bastante adequada essa pesquisa. Apenas na evidência de deformidades ósseas visíveis ou de suspeita clínica, mais importante, estariam indicadas radiografia de tibia (21,4%), coluna vertebral (14,2%) ou úmero (7,1%);
3. a complementação laboratorial mais efetiva foi a velocidade de homossedimentação, acompanhada pela dosagem de fosfatase alcalina, se possível complementada pela dosagem de hidroxiprolina urinária, sobre a qual deve ser ressaltada a maior utilidade no acompanhamento da efetividade terapêutica. A eletroforese de proteínas não é necessária para o diagnóstico, nem o estudo do metabolismo do cálcio e fósforo, entretanto podem auxiliar no diagnóstico diferencial.

Tabela 2. Avaliação laboratorial na doença óssea de Paget

Exame subsidiário	Normal	Elevado
	%	%
Fosfatase alcalina	25	75
Hemossedimentação	6	94
Cálcio sérico	100	0
Fósforo sérico	100	0

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O aspecto radiológico é bastante típico, geralmente de reconhecimento fácil. No entanto, por acometer pacientes de idade avançada, e conforme a extensão da região acometida, muitas vezes se impõe o diagnóstico diferencial com outras doenças, como a osteíte fibrosa cística, doença de von Recklinghausen, ou hiperparatireoidismo. Sua frequência vem diminuindo pela precocidade com que vêm sendo detectadas essas possíveis anormalidades das glândulas paratireóides. Os exames laboratoriais tornam-se importantes.

Em seguida, é freqüentemente lembrado o processo metastático, principalmente de próstata. Entretanto, as neoplasias prostáticas, mesmo quando metastatizam, mantêm-se dentro dos limites normais do osso, que conserva sua morfologia, facilitando sobremaneira a distinção entre os dois quadros. Também aqui o quadro laboratorial é de grande auxílio, pois enquanto a doença de Paget apresenta aumento da fosfatase alcalina, o processo prostático, ao contrário, provoca o aumento da fosfatase ácida, além de elevação dos níveis de PSA (Prostatic specific antigen). No toque retal a próstata poderá apresentar aumento da consistência e presença de nodulações.

Outras patologias, produzindo padrões semelhantes de osteodesmineralização, alternadas a zonas osteodensas, seriam as metástases de carcinomas da mama, em 25% dos casos, e algumas condições hematológicas como o linfoma de Hodgkin. Formam-se placas densas e de trabéculas grosseiras; todavia a localização das lesões, o restante do exame clínico, o hematológico e a própria evolução levam ao diagnóstico correto.

Mais raramente, a dificuldade pode existir pela associação com outras enfermidades, quando o grau de dor, de osteoporose e de acometimento do estado geral são desproporcionais ao esperado. Nesses casos, investigar melhor a possibilidade de reumatismos inflamatórios crônicos e mieloma múltiplo, este identificado pela alteração da eletroforese de proteínas séricas com acentuado aumento da gamaglobulina e alterações ao mielograma.

Convém ainda que seja lembrada a ocorrência de osteomalácia, onde a dor, atingindo bacia e membros inferiores, pode, numa fase tardia, acompanhar-se de deformidades semelhantes às de Paget, porém sem o seu padrão radiológico, e com dados histológicos característicos. Por fim, a degeneração sarcomatosa da própria doença que é considerada uma complicação de cerca de 1 a 5% dos casos. Quase invariavelmente, existe uma recrudescência do

quadro doloroso, que piora rapidamente, alcançando níveis lancinantes. Apesar da existência dos relatos semelhantes freqüentes, o diagnóstico pode ser difícil, pois o foco inicial da degeneração geralmente se localiza nas regiões onde a desorganização radiológica já é grande.

Casos incomuns, embora benignos, são esporadicamente relatados, de tumores de células gigantes, às vezes de difícil remoção pelas proporções que atingem e pela tendência à recorrência. Devem também ser considerados no diagnóstico diferencial condrossarcomas, fibrossarcomas, e mais raramente tumor maligno de células gigantes e a osteoporose circunscrita.

A exclusão desses diagnósticos faz parte de uma assistência mais efetiva, levando a melhores resultados terapêuticos, mesmo quando essa confirmação é mais difícil.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não está esclarecido se a doença óssea de Paget deve ser rotineiramente tratada. Estudos epidemiológicos na Inglaterra revelam que dos 700.000 pacientes diagnosticados, apenas 10% recebem tratamento específico. Além do que um número considerável deles desconhece que tem a doença, dado ao seu curso assintomático na maioria das vezes⁷.

O tratamento da doença óssea de Paget alcança resultados inexpressivos, senão quando se propõe a cumprir alguns objetivos:

- tratamento da dor e suas determinantes (alterações vasculares, deformidades, subluxações, fraturas, artrose secundária);
- tratamento da fase descalcificante (osteoclástica);
- tratamento da fase osteogênica;
- tratamento das complicações (ósseas, vasculares, neurológicas, renais).

O uso adequado de analgésicos, antiinflamatórios não hormonais, fisioterapia, uso de aparelhos de descarga, correção de vícios posturais e do peso corporal auxilia em muito o controle da dor. Os derivados do ácido propiônico, indometacina e fenibutazona podem ser utilizados com sucesso.

De resultados discutíveis, mas teoricamente úteis na fase osteoclástica, podem ser utilizados cálcio por via oral e parenteral, vitamina D, estrógenos e progesterona. O fluoreto de sódio pode ser indicado e mantido em controle mediante a fosfatase e hidroxiprolinúria.

A prescrição de dieta rica em líquidos, alcalinização da urina, regularização da atividade física, evitando-se a osteopenia por desuso, são medidas que ampliam as perspectivas prognósticas.

O tratamento cirúrgico das deformidades e encurvamento ósseos, mediante osteotomias, próteses e condutas equivalentes, nem sempre traz resultados compensadores, entretanto, se constitui em opção terapêutica bastante válida⁴⁰.

O tratamento cirúrgico nesses pacientes onde o tecido ósseo está alterado é sempre um desafio, que vai sendo vencido pelos critérios de inclusão e pelo tratamento de base

concomitante, para que se possa evitar a formação de grandes calos ósseos, não consolidação (em 10% dos casos), ou ainda os grandes sangramentos durante as cirurgias.

O fêmur, ao invés do observado comumente no osso senil, apresenta linhas de fraturas verticais, acontecendo mais na região subtrocantérica que no colo propriamente dito, bem como no terço superior da tíbia.

Essas fraturas demonstraram na prática péssimos resultados com a inserção de pinos, e em termos de articulação coxofemoral, estabeleceu-se como preferível o uso de próteses, bem como a fixação interna, para a tíbia.

São também indicação cirúrgica os quadros de compressão medular, e, eventualmente, a invaginação basilar e a hidrocefalia, para descompressão, laminectomia ou colocação de válvula ventrículo-jugular, e a amputação de segmentos por degeneração sarcomatosa que, associados à irradiação, amplia a sobrevivência dos pacientes²⁷

É fundamental, porém, que todas essas condutas sejam acompanhadas pela administração de calcitonina, iniciada no período pré-operatório, evitando o sangramento excessivo e a dificuldade de fixação das próteses.

Esta já é parte do tratamento supressivo específico da doença de Paget, e que conta também com a possibilidade do uso dos difosfonatos e da mitramicina, isolados ou em esquemas, combinando duas dessas drogas, sobre as quais cumpre discorrer mais longamente.

A tirocalcitonina (TCT) tem se revelado droga de primeira indicação na doença óssea de Paget. Hormônio secretado pelas células parafoliculares da tireóide (células C de Pearse) tem ação hipocalcemiante, inibe a degradação do colágeno metabolizado, reduz acentuadamente os níveis de fosfatase alcalina e fósforo do sangue, aumenta a eliminação renal de sódio e fósforo, não promove a incorporação de cálcio no osso nem interfere na absorção intestinal de cálcio, antagonizando o hormônio da paratireóide. Sua ação bioquímica está aparentemente relacionada ao estímulo de adenilciclase dos osteoclastos⁶

A dose utilizada é de 100 a 150 unidades biológicas (MRC) por dia, seja a de salmão, a humana sintética ou a extraída da enguia, via subcutânea, reservando-se as doses mais altas para os acometimentos muito extensos, ou degeneração neurológica rápida, até o início da regressão dos sintomas, com posterior diminuição para as doses de manutenção, que podem ser de 50 MRC ministrados três vezes por semana^{8,10}.

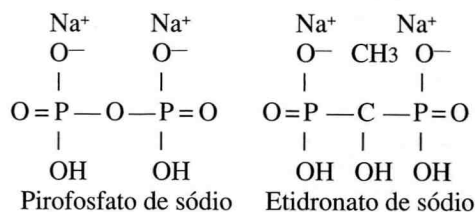
Os resultados são bons, com alívio da dor em cerca de duas semanas, com eventuais efeitos colaterais (náusea, urticária, vômitos), sendo leves e desaparecendo com a continuação do tratamento. Raramente é necessária a retirada da droga.

Entretanto, nota-se um fenômeno de "rebound" quando os parâmetros laboratoriais voltam a níveis semelhantes ao pré-tratamento, e podendo fazer com que as doses de manutenção devam ser continuamente aumentadas. Por se tratar de substância de natureza protéica, presume-se que seja um fenômeno de resistência devido à formação de anticorpos contra a TCT. Essa resistência não é cruzada, de

modo que à manifestação contra um tipo de TCT, deve-se trocar para outro com cuidado para que não sejam induzidas hipocalcemias graves e de correção, às vezes difícil, pela forma súbita com que o quadro pode se instalar.

Melhor que a da calcitonina, a indicação de difosfonatos⁴ parece ser a grande opção para o tratamento medicamentoso da doença óssea de Paget, tendo em conta sua ação dupla: impedir a deposição dos cristais de cálcio, bem como diminuir a reabsorção óssea por atenuar a ação dos osteoclastos. Teoricamente, seria mais adequada tanto para o tratamento da fase osteolítica (descalcificante) quanto para a osteogênica (de reparação).

Existe uma semelhança estrutural entre o etidronato dissódio (didronel) e o pirofosfato inorgânico, o grupo P—O—P sendo substituído por um grupo P—C—P.



Os compostos mais estudados têm sido: etidronato dissódio (EHDP), dicloro-metil, difosfato (Cl₂ MDP) e amino-propileno-difosfanato (APD).

O etidronato dissódio é o composto que mais vem sendo utilizado na clínica, com efeitos similares aos da calcitonina,¹⁶ com a ressalva de ser também um potente inibidor da mineralização óssea. Eis porque doses elevadas podem induzir à osteomalácia secundária. A posologia aconselhada é de 5 a 10mg por quilograma de peso, em períodos não inferiores a seis meses.

Efetiva por via oral^{37,38}, e apesar de menor tempo de uso clínico mostrou-se igualmente eficaz, nas doses de 200mg diários, ingeridos com o estômago cheio. O efeito é aparentemente um pouco mais precoce, com resposta clínica e laboratorial completa após seis meses, e o período de remissão variando de alguns meses a vários anos. Ao contrário de TCT, caso seja necessário repetir o esquema de tratamento, as doses parecem ser igualmente efetivas.

Não deve ser indicado em pacientes com insuficiência renal, por ser esta sua via de eliminação; como efeitos colaterais são citados o aumento da dor e a osteomalácia em raros casos, bem como cólicas e/ou diarreia, que via de regra não impedem a manutenção do fármaco.

Os outros composto Cl₂ MDP e APD parecem ser superiores ao etidronato por não inibirem acentuadamente a mineralização, entretanto, as investigações clínicas foram suspensas por enquanto, face à indução de três casos de leucemia em 700 pacientes tratados.

A opção mais sensata seria a de 10mg/kg por dia de EHDP durante seis meses, efetuando-se controles laboratoriais periódicos (fosfatase alcalina e hidroxiprolinúria). Nas formas mais graves, sugere-se 20mg por quilograma de peso durante um mês, alternando-se com três meses de suspensão.

Dos quimioterápicos tentados — dactinomicina, duomicina e mitramicina — este um citotóxico semelhante à actinomicina D, apenas a última vem ainda sendo utilizada, por seu efeito tóxico contra os osteoclastos³⁴.

Foram estudados centenas de pacientes, e notada a melhora clínica numa alta porcentagem (aproximadamente 90%), porém os efeitos colaterais significativos para o aparelho gastrointestinal com importante hepatotoxicidade, além da nefrotoxicidade, relegam-na até o momento para os casos em que a doença se mostre resistente aos medicamentos anteriores³⁵.

Os esquemas combinados, embora citados por vários autores, não mostram maior efetividade a longo prazo, ou a diminuição desejada da necessidade de medicamentos³⁵.

O prognóstico da doença óssea de Paget é bom, e quase sempre a invalidez total pode ser evitada. Contudo, nos casos, de degeneração sarcomatosa torna-se muito ruim, o que exige a necessidade de este tipo de paciente ser rigorosamente avaliado no sentido da detecção precoce de qualquer sinal de transformação neoplástica, estando indicada a biopsia óssea compulsória nos casos duvidosos²⁶.

SUMMARY

Paget bone diseases: diagnosis and treatment

The authors present the main features related to the pathogenesis, clinical and radiologic involvement, laboratorial diagnosis, treatment and prognosis of Paget Bone Disease (deformans osteitis). The clinical and evolutive findings in 42 patients are discussed, with special reference to the therapeutic effects of calcitonin and diphosphonates.

Keywords: *Paget Bone Disease.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAR, J.; DELBARRE, F.; WAYNEBERGER, N. Les complications cardiovasculaires de la maladie osseuse de Paget. *Arch. Mal. Couer. Vaiss.*, 61:849, 1968.
- ALTMAN, R. D.; BROWM, M.; GARGANO, F. How Back Pain in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. Related Dis.*, 217:152, 1987.
- ALTMAN, R. D. & COLLINS, B. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arch. Rheumat.*, 23:121, 1980.
- ALTMAN, R. D.; JOHNSTON, C.C.; KHAIRI, M.R.A.; WELLMAN, H.; SERAFINI, A.N.; SANKEY, R.R. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone. *N. Engl. J. Med.*, 289:1379, 1973.
- BARRY, H. C. Orthopedic aspects of Paget's disease of bone. *Arch. Rheumat.*, 23:1, 128, 1980.
- BURCKHARDT, P.M.; SINGER, F.R.; POTTS, J.T. Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with salmon calcitonin. *Clin. Endocrinol.*, 2:15, 1973.
- CARNEIRO, R.A. Doença de Paget. In: CRUZ FILHO, *Clínica reumatológica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980, p. 469.
- CARNEIRO, R.A. Tratamento da doença de Paget com calcitonina de salmão. *Arg. Bras. Méd.* 61:4, 1987.
- CHEUNG, H.S. Collagen biosynthesis by bones in Paget's disease. *Clin. Res.*, 25:154, 1977.
- DE ROSE, J.; SINGER, F.R.; AVRAMIDES, A. Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins. Effects of long term treatment. *Am.J.Med.*, 56:858, 1974.
- DOVE, J. Complete fractures of the femur in Paget's disease of bone. *J.Bone joint Surg.*, 62B(1):12, 1980.
- FRANCIS, M.J & SMITH, R. Evidence of generalized connective tissue defect in Paget's disease of bone. *Lancet*, 1:841, 1974.
- HARRISON, C.V. & LENNOX, B. Heart block in osteite deformans. *Br. Heart J.*, 10:167, 1948.
- HIOCO, D.J. La maladie de Paget. 5. ed. St. Paul de Vence, Laboratoires Armour Montagn, 1981.
- HOWELL, D.S. Metabolic bone diseases. In: MCCARTY, D.J. *Arthritist and allied conditions*. 9, ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, p. 1313.
- KRANE, S.M. Etidronate disodium in the treatment of Paget disease of bone. *Ann. Int. Med.*, 96:619, 1982.
- KRANE, S.M. Urinary excretions of hidroxylyzine and its glycosides as an index of collagen degradation. *J. Clin. Invest.* 59:819, 1977.
- MARQUES NETO, J. F.; BRENOL, J. C. T.; MÜLLEN, C.V.; ROCHA, M.C.; SAMARA, A.M. Doença óssea de Paget. Orientação diagnóstica. *Rev. Bras. Reumat.* (23):3, 1983.
- MARQUES NETO, J.F.; BRENOL, J.C.T.; MÜLLEN, C.A.; SAMARA, A.M. Orientação diagnóstica na doença óssea de Paget. *Rev. Bras. Reumatol.*, 23(3):105, 1983.
- MEUNIER, P.J. Bone histomorphometry in Paget's disease. Quantitative and dynamic analysis of pagetic and nonpagetic bone tissue. *Arthr. Rheumat.*, 23:1095, 1980.
- MEUNIER, P.J.; SALSON, C.; MATHIEU, L.; CHAPUY, M.C.; DELAMS, P.; ALEXANDRE, C.; CHARMON, S. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin. Orthop. Related dis.* 217:37, 1987.
- MILLS, B.G. & SINGER, F.R. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 194:201, 1976.
- MILLS, B.G. & SINGER, F.R. Clinical evolution of viral antigen data in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. related dis.*, 217:16, 1987.
- MIRRA, J.M. Pathogenesis of Paget's disease based on viral ethiology. *Clin. Orthop. related dis.*, 217:162, 1987.
- MOORE, S. Osteitis deformans. A theory of its etiology. *J. Bone Joint Surg.*, 33A:421, 1951.
- MURPHY, W.A.; WHITE, M.P.; & HADDAD, J.G. Paget bone disease radiologic documentation of healing with human calcitonin therapy. *Radiology* 136:1, 1980.
- NICOLLE, M.H.; DUDOGNON, P.; REVEL, M., NICK, J. Faut-il encore opère les paraplégies pagétiques. *Rev. Neurol.*, Paris, 135(2):153, 1979.
- PAGET, J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med. Cir. Trans.* 760:37, 1877.
- RASMUSSEN, H. & BORDIER, P. The physiological and cellular basis of metabolic bone diseases. Baltimore, Willians & Wilkin, 1974. p. 847.
- REBEL, A. Bone tissue in Paget's disease of bone, ultrastructure and imunocitology. *Arth. Rheum.*, 23:1104, 1980.
- REBEL, A. Les inclusions de ostéoclastes dans la maladie osseuse de Paget. *Rev. Rheum.*, 42:637, 1975.
- REBEL, A.; MALKANI, K. BASLÉ, M.; BREGEON, C. Osteoclast ultrastructurein Paget's disease. *Clin. Orthop. Related Dis.* 217:4, 1987.
- REBEL, A. Osteoclast ultrastructure in Paget's disease. *Calcif. Tissue Res.*, 20:187, 1976.

34. RUSSEL, A.S. et al Long-term effectiveness of low dose mithramycin for Paget's disease of bone. *Arthr. Rheum.*, 22:215, 1979.
35. RYAN, W.G. & SCHORANTZ, T.B. Mithramycin treatment of Paget's disease of bone, exploration of combined mithramycin EHDP therapy. *Arthr. Rheumat.*, 23:1155, 1980.
36. SCHULZ, A. Morbus Paget des knochens untersuchungen zur ultrastruktur der osteoclasten and ihrer Cytopathogenese. *Virch. Arch.* 376:309, 1977.
37. SMITH, R.; RUSSEL,R.G.G.; BISHOP, M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet*, 1:945, 1971.
38. SMITH, R.; RUSSEL, R.G.G. et al. Paget's disease of bone experience with a diphosphonate (Dissodium etidronate) in treatment. *Quart. J. Med.*, 42:235, 1973.
39. SINGER, F.R. *Paget's disease of bone*. New York., Plenum Press, 1977. p.11.
40. WALLACH,S. *Treatment of Paget's disease: Orthopedics and traumatic surgery*. Chicago, Yearbook medical Publ. Inc., 1982. p.1.

Doenças Proctológicas no Ciclo Gravídico-Puerperal

Flávio Antonio Quilici*

Fernando Cordeiro**

José Alfredo dos Reis Júnior***

José Alfredo dos Reis Neto****

RESUMO

Os autores descrevem as principais enfermidades anorretais que podem ocorrer concomitante ao ciclo gravídico-puerperal: doença hemorroidária; trauma esfinteriano anorretal, fissura anal; abscesso e fístula perianal; doença neoplásicas e inflamatórias. Avaliam seus fatores gestacionais desencadeantes ou agravantes, seus sintomas e diagnóstico, e preconizam a conduta em cada uma delas e os cuidados relacionados à gravidez.

Unitermos: proctologia, gravidez

INTRODUÇÃO

Todas as enfermidades anorretais observadas em não-gestantes podem ocorrer simultaneamente ao ciclo gravídico- puerperal, considerando o mesmo grupo etário^{1, 3, 6, 7, 11}. Algumas delas são, no entanto, desencadeadas ou agravadas pela gestação, em conseqüência das suas alterações fisiológicas, variando quanto à intensidade e ao trimestre em que predominam.

DOENÇA HEMORROIDÁRIA

É a afecção anorretal mais freqüente no ciclo gravídico- puerperal, em suas manifestações: varicosidade do plexo

externo e interno, ruptura venosa perianal com formação de hematomas, e processos inflamatórios tromboflebíticos do canal anal. segundo MUN¹⁰, sua incidência, no exame profilático pré-natal, em 2.500 grávidas, foi 40% em nulíparas e de 64% em múltiparas.

A gravidez constitui, sobretudo, o principal fator etiológico da doença hemorroidária em mulheres jovens. Vários mecanismos podem explicar sua gênese, destacando-se as modificações sofridas pelo organismo durante a gestação, a saber: alteração do metabolismo; alterações hormonais; instabilidade da circulação periférica; aumento da pressão nas veias retais causada, pelo aumento da pressão intra-abdominal; alteração da permeabilidade que os vasos sanguíneos oferecem às proteínas, e obstipação intestinal, desencadeada ou agravada pela gravidez. A estase sangüínea acarreta a dilatação venosa retal e favorece o aparecimento de varicosidade externa e interna no canal anal. Esta é agravada pela compressão progressiva resultante do aumento uterino, ocasionando alterações no retorno venoso ao nível da circulação portal e, conseqüentemente, pelo plexo hemorroidário superior. Há, também, compressão sobre as veias ilíacas, determinando hipertensão nas veias hipogástricas e nos plexos hemorroidários médio e inferior. Além do aumento da pressão nos plexos, durante a gestação,

* Prof. Titular da Disciplina de Colo-Proctologia do Departamento de Clínica Cirúrgica de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUCAMP.

** Prof. Adjunto, Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUCAMP.

*** Residente do 3º ano, Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUCAMP.

**** Prof. Livre-Docente e Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUCAMP.

o aumento da progesterona ocasiona diminuição do tônus vascular, contribuindo para a estase sangüínea e hipotonia do cólon, acarretando a obstipação e o relaxamento geral dos tecidos⁷.

A obstipação intestinal é, também, provocada por um obstáculo mecânico temporário, devido à compressão que o crescimento uterino acarreta sobre o cólon esquerdo, especialmente na região retossigmoideana, dificultando a passagem das fezes e contribuindo para o endurecimento fecal, além da lassidão dos músculos da parede abdominal causada pela gravidez. Gestações repetidas podem produzir flacidez abdominal e diminuição da força dos músculos do períneo, com prejuízo funcional dos músculos elevadores do ânus. Em conseqüência, esses fatores acarretam maior esforço defecatório e hipertensão nos plexos venosos hemorroidários.

O quadro clínico é caracterizado, principalmente, pela perda de sangue rutilante pelo ânus, habitualmente às evacuações, pelo prurido anal e pelo prolapso do mamilo hemorroidário interno. A dor anal surge somente quando há complicações, como processos tromboflebíticos hemorroidários agudos ou associação com outra afecção, como a fissura anal aguda ou o abscesso perianal.

Para o diagnóstico, é necessário um cuidadoso exame proctológico: inspeção estática e dinâmica, palpação perianal, toque retal e retossigmoidoscopia. A colonoscopia é indicada na suspeita de enfermidade colônica.

Nas pacientes com a doença hemorroidaria durante o ciclo gravídico-puerperal, a conduta deve ser conservadora, por tratar-se de afecção transitória, na maioria das vezes, devendo após o parto, ocorrer sua remissão. Quando permanece no puerpério, a doença é discreta ou moderada, e poderá agravar-se na gravidez subsequente. O tratamento deve ser preventivo, com a orientação, no período gestacional, para uma alimentação rica em resíduos, higiene anal adequada e proibição do uso de papel higiênico. É importante, também, evitar a obesidade e a vida sedentária, indicando nas gestantes obstipadas, o emprego de mucilagens.

Na presença da varicosidade do canal anal, tanto externa como interna, o tratamento preferencial é o clínico, por meio do uso anal de pomadas analgésicas e antiinflamatórias. Nos mamilos internos, sangrantes e/ou prolabados, pode-se realizar um tratamento ambulatorial, utilizando-se das técnicas: escleroterapia, crioterapia, coagulação pelos raios infravermelhos, ou isquemia do mamilo hemorroidário por ligadura elástica. Nos hematomas perianais e nas tromboflebitides do plexo hemorroidário, causadores de dor anal, a conduta deve ser clínica, mediante semicúpios com água morna, bolsa com água quente perineal e pomadas antiinflamatórias e analgésicas.

O emprego de analgésicos e antiinflamatórios orais e parenterais deve ser criterioso, pois, no terceiro trimestre, os antiinflamatórios não-esteróides, por serem inibidores da síntese das prostaglandinas, podem ocasionar hipotonia uterina e isquemia parcial do ducto arterial do feto. No puerpério, são também inibidores da lactação.

Nas gestantes que não melhoram com o tratamento clínico, indica-se para os hematomas perianais, a sua exérese ambulatorial, sob anestesia local. Nas tromboflebitides hemor-

roidárias agudas, com dor intensa que ocorrem até o segundo trimestre, pode-se realizar a hemorroidectomia, sob bloqueio anestésico (peridural). A partir do oitavo mês de gestação, evitar a cirurgia, devido à proximidade do parto e ao risco da hospitalização para a mulher grávida. Após a hemorroidectomia, a via do parto permanece vinculada às indicações obstétricas: não há nenhuma restrição ao parto vaginal, sendo contra-indicado, no entanto, o parto cesariano para a realização concomitante da hemorroidectomia.

Durante o trabalho de parto, a contração intensa da musculatura pélvica pode ocasionar lesão do tecido subendotelial, com edema dos plexos hemorroidários, ruptura venosa, com formação de hematomas perianais, e prolapso da mucosa retal. O tratamento pós-parto é, preferencialmente, clínico.

TRAUMA ESFINCTERIANO ANORRETAL

A episiotomia, posterior ou posterolateral, ou a episiorrafia freqüentemente realizadas no parto vaginal, podem originar traumatismo nos músculos esfinterianos anorretais, especialmente nos elevadores do ânus. Esse trauma ocasiona intensos sintomas pós-parto, caracterizada por dor retal, em pressão, contínua, piorando às evacuações. A conduta é clínica, por meio de antiinflamatórios locais e de uso parenteral.

A prevenção dessa iatrogenia é feita utilizando-se, preferencialmente, a episiotomia posterolateral. Quando houver lesão esfinteriana anorretal a conduta será a sua sutura imediata. Nas parturientes cujo trauma atinge a mucosa retal, pode ocasionar uma fístula retovaginal pós-parto. Posteriormente, seu tratamento será cirúrgico através da fistulectomia, com ou sem derivação do trânsito intestinal (colotomia temporária), dependente de sua extensão e localização.

FISSURA ANAL

A fissura anal aguda concomitante à gravidez é rara, e a conduta preconizada é o tratamento clínico com pomadas anestésicas, higiene apropriada e dieta rica em fibras. Não havendo melhora dos sintomas e ocorrendo sua cronificação, a conduta pode ser a esfinterotomia anal interna subcutâneo-mucosa, sob anestesia local, ambulatorial.

ABCESSOS E FÍSTULAS ANORRETAIS

Os abscessos e fístulas anorretais concomitantes ao período gestacional são raros, e seu tratamento, sempre que possível deve ser conservador.

No ciclo gravídico-puerperal, a conduta no abscesso será sua drenagem ambulatorial, associada à antibioticoterapia. Se houver fístula resultante, deverá ser corrigida cirurgicamente após o parto. Somente as infecções externas perianais, devido à sua gravidade, têm indicação para cirurgia hospitalar na gestação.

DOENÇAS NEOPLÁSICAS ANORRETAIS

Nas neoplasias malignas, como o adenocarcinoma anorretal, a prioridade é para a mãe, e a conduta será a imediata ressecção cirúrgica, em qualquer mês gestacional e a despeito do risco que poderá representar ao feto.

Nas benignas, como os adenomas polipóides, sua retirada poderá ser realizada por meio da polipectomia endoscópica, mesmo durante a gravidez.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INESPECÍFICAS

Há controvérsias na literatura quanto à possibilidade de o ciclo gravídico-puerperal desencadear ou exacerbar a retocolite ulcerativa inespecífica. Na maioria das pacientes, essa enfermidade é diagnosticada antes da gravidez. Quanto ao primeiro surto na gestação, é quase sempre no primeiro trimestre, podendo sua intensidade variar consideravelmente. Em algumas gestantes, pode ocorrer discreto aumento das evacuações, com perda de muco e sangue nas fezes. Em outras, dores abdominais, febre, emagrecimento e evacuações disenteriformes⁹.

WILLOUGHBY & TRUELOVE¹² estudando 147 gestantes portadoras de retocolite ulcerativa, observaram que 70% delas, com a enfermidade inativa, permaneceram sem sintomas durante todo o ciclo gravídico-puerperal. As restantes (30%), que apresentavam a forma ativa da doença, ou permaneceram com o mesmo quadro clínico ou pioraram durante a gestação. Os autores concluíram que pacientes com retocolite ulcerativa não deveriam engravidar somente na fase ativa da enfermidade. Concluíram, também, que as gestantes poderiam ser tratadas com os mesmos medicamentos utilizados no tratamento em não-gestantes (corticóides e sulfasalazina). Portanto, se a paciente, ao engravidar, já utilizava os medicamentos, poderá manter-se a terapêutica. Se o surto da doença surgir durante a gestação, poderá iniciar-se seu tratamento. No entanto, seu emprego deverá ser criterioso, pois os corticosteróides são teratogênicos no primeiro trimestre e o uso de sulfa pela mãe, no terceiro trimestre, pode ocasionar impregnação dos núcleos da base do feto.

Com relação à doença de Crohn, os poucos dados existentes na literatura não referem piora evidente durante a gravidez^{2, 5}. DE DOMBAL et al.⁴ observaram, em 222 gestantes com essa moléstia, maior morbidade no pós-parto. Nas que apresentavam a forma severa da afecção, houve maior número de complicações fetais. Esse fato, segundo MOGADAM et al.⁹, parece estar mais relacionado com a gravidade da doença do que com o uso dos medicamentos para seu tratamento.

Sua terapêutica, de modo geral, é a mesma da retocolite ulcerativa. Nas gestantes, embora assintomáticas, mas que apresentaram forma severa da moléstia, previamente, deve-se iniciar nas últimas semanas da gravidez, o uso preventivo de corticóides e o de sulfasalazina no pós-parto imediato.

SUMMARY

Anrectal diseases in pregnancy

The authors describe the most important anorectal diseases that may occur during pregnancy: haemorrhoids, injuries of the anal sphincter, anal fissure, anorectal abscess, fistula-in-ano, neoplastic and inflammatory disease. They assess the pregnant factors that can unchain or can make worse these infirmities, as well as their symptoms and diagnosis. They preconize the conduct about each one of them and the care related to pregnancy.

Keywords: proctology, pregnancy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHARLES, D. & STRONGE, J. Special problems of the colon and rectum encountered in obstetric practice. *Clin. Obst. Gynecol.*, 15:522, 1972.
2. CROHN, B.B.; YARNIS, H.; KORELITZ, B.I. Regional ileitis complicating pregnancy. *Gastroenterology*, 31:615, 1956.
3. DAVID, C. & STRONGE, J. Special problems of the colon and rectum encountered in obstetric practice. *Clin. Obst. Gynecol.*, 16:520, 1974.
4. DE DOMBAL, F.T.; BURTON, I.L.; GOLIGHER, J.C.: Crohn's disease and pregnancy. *Brit. Med. J.*, 3:550, 1972.
5. FIELDING, I.F. & COOKE, W.T. Pregnancy and Crohn's disease. *Brit. Med. J.*, 2:76, 1970.
6. GAMA, A.H. Moléstias colônicas e anorretais. In: RODRIGUES DE LIMA, G. & LIPPI, U.G. *Intercorrências médicas e cirúrgicas no ciclo gravídico-puerperal*. São Paulo, Manole, 1983.
7. GOLIGHER, J.C. *Surgery of the anus, rectum and colon*. 3. ed., London, Baillière Tindall, 1977.
8. MINCIS, M. Doenças do aparelho digestivo na gravidez. *Rev. Bras. Clin. Terap.*, 12:461, 1983.
9. MOGADAN, M.; DOBBINS, W.O.; KORELITZ, B.I.; AHMED, S.M. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*, 80:72, 1981.
10. MUN, N.V. Prevention and treatment of hemorrhoids in pregnancy. *Khirurgiia*, Moscou, 3:64, 1984.
11. TABORDA, W.C.; LOSSO, F.M.; CAMANO, L. Considerações sobre hemorroidas no ciclo gravídico-puerperal. *Femina*, 5(9):735, 1987.
12. WILLOUGHBY, C.P. & TRUELOVE, S.C. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut.*, 21:469, 1980.

Mortalidade Perinatal do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCAMP

Jamil Aidar*

Ariane V. Alonço**

Dulce M. T. Zanardi Telini***

Luiz Maria Pinto****

RESUMO

No período de 1º de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 1990, nasceram, na Maternidade do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCAMP, 4043 crianças com 500g ou mais; 82 nasceram mortas e 3961 vivas. Faleceram 62 recém-nascidos, resultando em uma mortalidade neonatal de 15,14 por mil e coeficiente de mortalidade neonatal precoce de 13,38 por mil. A taxa de natimortalidade neonatal corrigida (excluindo-se menores de 1000 g e os com malformações fatais) foi de 7,5 por mil. A taxa de natimortalidade foi de 20,28 por mil e a perinatal de 33,39 por mil. A incidência de baixo peso foi de 13,32%. As principais causas básicas de morte neonatal foram doença pulmonar de membrana hialina e infecção. Em relação à morte fetal em 45% dos casos no se identificou a causa básica. Todos os resultados são comparados com dados de outros hospitais do Brasil e do Canadá.

Unitermos: *Mortalidade perinatal, mortalidade neonatal, baixo peso.*

INTRODUÇÃO

A mortalidade perinatal tem se mostrado importante indicador de saúde nos países do 3º mundo, sendo responsabilizada por cerca de 36% a 54% da mortalidade infantil e metade dos óbitos entre 28 dias e um ano ocorrem em decorrência de problemas sofridos no período perinatal^{6, 7, 8}. O registro sistemático dos dados referentes a este período permite avaliar qualitativamente as condições perinatais em um hospital em relação comunidade que assiste.

Nos últimos 10 anos há uma tendência na redução dessas cifras, resultante dos progressos obtidos nos processos no atendimento de RNs patológicos, nas UTIs neonatais, em particular, e na assistência perinatal, como um todo. Em relação ao RN de MBP existe atualmente boa expectativa de sobrevida, especialmente para aqueles com peso entre 1000 - 1500 g. Por outro lado os resultados obtidos com prematuros com 1000 g (muito baixo peso) ainda são muito variáveis, não satisfatórios e polêmicos especialmente para aqueles com <750 g^{5, 11, 12}.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo se propôs a realização de levantamento da mortalidade perinatal no Serviço, analisando-se a causa primária do óbito segundo o *Perinatal Mortality Committee da Professional Corporation of Physicians of Quebec, Canadá*⁴.

* R₃ do Departamento de Pediatria HMCP - PUCAMP.

** Prof^a Instrutora do Departamento de Pediatria - PUCAMP.

*** Prof^a Assistente do Departamento de Pediatria - PUCAMP; Chefe do Serviço de Neonatologia HMPC - PUCAMP.

**** Prof. Titular do Departamento de Pediatria - PUCAMP.

Os recém-nascidos foram divididos por faixas de 50 g de peso.

Os dados foram obtidos através da revisão dos registros da Unidade Neonatal do Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP) - PUCCAMP, no período de 1º de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 1990.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 1º de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 1990 nasceram no HMCP 4043 crianças com peso acima de 500 g, sendo 3961 nascidos vivos e 82 natimortos.

Estas 3961 foram resultado de 3961 partos, tendo ocorrido 37 partos gemelares. A distribuição dos RNs por faixas de peso é mostrada no quadro 1, assim como o número de óbitos e os correspondentes coeficientes de mortalidade (neonatal e neonatal precoce).

Faleceram 60 recém-nascidos, resultando uma taxa de mortalidade de 15,14 por mil.

O coeficiente de mortalidade neonatal precoce foi de 13,38 por mil (óbitos até 7 dias). Este índice permitiu melhores estudos comparativos com outros centros, uma vez que, excepcionalmente, o óbito poderia ocorrer após a alta, ainda nos sete primeiros dias.

O quadro 2 mostra os resultados comparativos dessas taxas, por faixas de peso, com outros centros nacionais e do exterior^{8,2,1}.

A taxa de mortalidade neonatal por faixas de peso permite uma comparação melhor entre os níveis de assistência prestados pelas unidades neonatais, uma vez que são excluídas algumas variáveis importantes que interferem na mortalidade, como percentuais de baixo peso. O HMCP - PUCCAMP possui um índice de baixo peso de 13,32%, considerado alto quando comparado aos dados do exterior - quadro 2.

Das 60 mortes neonatais ocorridas no Serviço, 22 foram de recém-nascidos abaixo de 1000 g, correspondendo a 36,6% dos óbitos. Sua exclusão permite aferir uma taxa de mortalidade neonatal corrigida de 9,59 por mil.

O quadro 3 mostra as causas básicas dos 60 óbitos neonatais, por faixa de peso. Observa-se que 63,3% dos óbitos ocorreram nos RNs com muito baixo peso ($P < 1500$ g), mostrando, portanto, que a sobrevivência para aqueles cujo peso de nascimento foi acima de 1500 g é de 99,4%. A mortalidade neonatal corrigida (excluindo-se os malformados e os

menores de 1000 g) é de 7,5%, índice este considerado aceitável quando comparado com os da literatura⁸.

Ainda temos como principais causas de mortalidade neonatal, a doença pulmonar de membrana hialina e a infecção, causas estas intimamente relacionadas aos recursos materiais e humanos disponíveis na Unidade Neonatal. Vale a pena ressaltar a importância da equipe de enfermagem especializada em cuidados intensivos neonatais, que em países desenvolvidos possui uma relação enfermeira padrão/paciente de 1:2^{9, 10}, realidade esta muito diferente da encontrada no Brasil, de modo geral.

Além destas variáveis, o índice de baixo peso deve ser considerado, pois os fatores associados a ele têm sido amplamente estudados: baixo nível sócio-econômico, desnutrição materna, gravidez em mães muito jovens, tabagismo e alcoolismo, hipertensão materna, etc., sendo que alguns destes fatores podem ser controlados com bons programas de assistência perinatal e outros são inerentes às condições culturais e sócio-econômica do país, estando sua melhoria em relação direta com a da qualidade de vida da população.

No período estudado - 1989 e 1990 - dos 4043 nascimentos, 82 forma natimortos, o que representa um coeficiente de natimortalidade de 20,28 por mil e taxa de mortalidade perinatal de 33,39 por mil.

O quadro 4 apresenta a distribuição dos natimortos por faixas de peso e os estudos comparativos são mostrados no quadro 5.

No Brasil, em 1980, a taxa de natimortalidade foi de 26,6 por mil, sendo dividida do seguinte modo:

Região Sul - 19,7‰, Região Norte - 48,8‰, Nordeste - 23,7‰, Sudeste - 30‰, Centro-Oeste - 21‰.³ Estes índices devem ser analisados com cuidado, pois não podemos esquecer a subnotificação de natimortos que deve ocorrer principalmente nas regiões mais carentes do país. Dos 82 natimortos, 54 (65,8%) chegaram ao hospital sem vida, o que resulta uma taxa de natimortalidade corrigida de 6,9 por mil.

A mortalidade fetal, em uma maternidade, expressa não somente a qualidade da assistência pré-natal, como também a saúde da população das gestantes admitidas e a qualidade de assistência ao parto recebida por esta população⁴.

No quadro 6 podemos analisar as causas de morte fetal do HMCP - PUCCAMP, conforme classificação do Comitê de Mortalidade Perinatal de Quebec, Canadá. Pode-se observar

Quadro 1. Mortalidade por faixas de peso das crianças nascidas na Maternidade do HMCP - PUCCAMP

Peso ao nascer (gramas)	Nº de nasc. vivos	Nº de óbitos neonatais	Taxa de mortalidade neonatal (por mil)	Nº de óbitos até 7 dias	Nº de óbitos de 7 a 28 dias	Taxa de mortalidade neonatal até 7 dias (precoce) (por mil)
500 a 999	33	22	666,60	19	3	575,70
1000 a 1499	45	16	355,50	15	1	333,30
1500 a 1999	92	6	65,21	5	1	54,34
2000 a 2499	358	8	22,34	6	2	16,75
2500 ou mais	3433	8	2,30	8	0	2,30
Total	3961	60	15,14	53	7	13,38

Quadro 2. Taxa de mortalidade neonatal precoce (0-7 dias) por faixas de peso do HMCP - PUCCAMP, comparada com a de outros hospitais do país e do exterior, por mil

Peso ao nascer (gramas)	HMCP - PUCCAMP 1989 - 1990	Hospital das Clínicas de Porto Alegre 1984 - 1985	Maternidade Cachoeirinha 1982	Província Quebec - Canadá 1980 - 1981	Jewish Hospital Montreal 1983
500 a 999	575,6	620,7	811	615	250
1000 a 1499	333,3	128,1	396	178	100
1500 a 1999	54,34	49,0	88	50	29
2000 a 2499	16,75	8,2	18	12	0
2500 ou mais	2,3	2,5	3,7	1,5	0,3
Total	13,38	8,2	17,20	5,5	2,4
Índice de Baixo Peso (P. nasc. 2500) %	13,32%	10,9%	13,9%	6,3%	5,6%

Quadro 3. Causas básicas de morte neonatal na Maternidade do HMCP - PUCCAMP, segundo o peso de nascimento

Causas básicas	Nº de casos	%	Até 999g	1000 a 1499g	1500 a 2499g	2500g ou mais
Síndrome desconforto Respiração (membrana hialina)	19	31,60	4	11	4	-
Infecção	13	21,60	7	3	2	1
Asfixia no nascimento	4	6,60	2	-	-	2
Retardo cresc. Intra-uterino	1	0,02	-	-	1	-
Malformações	8	13,30	-	-	5	3
Prematuridade extrema	9	15,00	9	-	-	-
Outras	6	10,00	-	2	2	2
Total	60	100,00	22	16	14	8

que há um número significativo de mortes fetais de causa ignorada (45%) o que reflete provável investigação inadequada das mesmas.

Quadro 4. Natimortalidade por faixa de peso no HMCP - PUCCAMP

Peso ao nascer (gramas)	Número de nascidos	Número de natimortos	Natimortalidade por mil
500 a 999	54	21	388
1000 a 1499	71	26	366
1500 a 1999	102	10	98
2000 a 2499	368	10	27,3
2500 ou mais	3448	15	4,3
Total	4043	82	20,28
Corrigida (só natimortos chegados com vida no HMCP - PUCCAMP)	-	28	6,9

Quadro 6. Causas básicas de morte fetal na Maternidade do HMCP - PUCCAMP

Causa Morte	Número de casos	%
Malformação congênita	8	9,70
Infecção intra-útero	8	9,70
Isoimunização	1	1,21
Retardo de cresc. intra-uterino	8	9,70
Descolamento prematuro da placenta	12	14,60
Problemas de cordão	2	2,40
Complicação do trabalho de parto	4	4,80
Causas maternas	2	2,40
Ignorada	37	45,10
Total	82	100,00

Quadro 5. Natimortalidade por faixa de peso no HMCP - PUCCAMP (1989 - 1990) comparada com a de outros hospitais e regiões (por mil)

Peso ao nascer (gramas)	HMCP 1989-1990	Maternidade Cachoeirinha 1982	Hospital Clínicas Porto Alegre 1984 - 1985	Rio Grande do Sul 1981	Brasil 1980	Província Quebec Canadá 1978 - 1980	Jewish Hospital Montreal 1983
500 a 999	388	-	383	-	-	319	76
1000 a 1499	366	-	304	-	-	149	166
1500 a 1999	98	-	97	-	-	61	00
2000 a 2499	27,3	-	21	-	-	16	00
2500 ou mais	4,3	-	5,4	-	-	1,9	0,2
Total	20,28	20,7	15,9	24,55	26,6	5,7	3,1

CONCLUSÃO

O registro sistemático dos dados aqui apresentados é de importância vital para o Serviço de Neonatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP, pois permite uma avaliação cuidadosa dos resultados obtidos no tratamento intensivo neonatal e mostra que, embora os coeficientes de mortalidade neonatal estejam próximos aos referidos na literatura, ainda necessitamos reduzi-los e que, para isto, se faz importante o investimento em recursos tanto humanos como materiais. O baixo peso no nascimento ($P < 2500g$) continua sendo um grande fator de risco neonatal e está em altos níveis no nosso Serviço, devido, provavelmente, ao perfil da população atendida.

As taxas de mortalidade perinatal são compatíveis com a realidade do Brasil, lembrando que em nossa Unidade há notificação de todos os natimortos e que isto talvez possa não estar ocorrendo em outras regiões do país.

Ainda existe uma grande dificuldade no diagnóstico da morte fetal, fato este que acreditamos ser de muita importância, pois a partir deste diagnóstico, patologias gestacionais e fetais poderiam ser identificadas, propiciando assim melhor assistência perinatal.

SUMMARY

Perinatal mortality of the University Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP

In the period of January 1989 to December 1990 were born in the Hospital e Maternidade Celso Pierro, 4043 babies weighing 500 g or more. Eighty-two were stillborns and 3961 were born alive. Sixty-two newborns died. The neonatal mortality rate was 15, 14 per thousand and the early neonatal mortality rate was 13,38 per thousand. Excluded the newborns with letal malformation and the deaths of babies weighing less than 1000 g, the mortality rate was 7,5 per thousand. The stillbirth rate was 20,28 per thousand, the perinatal mortality 33,39 per thousand. The incidence of low birth

weight was 13,32 per cent. The main cause of death in the newborns was Respiratory Distress Syndrome and in a Stillborns was unknown. All the results are compared with the results of Brazilian's hospitals and Canadian's hospital and region.

Keywords: *Perinatal mortality, newborn mortality, low birth weight.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUTIO, H.M.H. Causes of neonatal deaths in a Pediatric Hospital Neonatal Unit. *Acta Paediatr. Scand.*, 72:333; 1983.
- EL SHAFEI, A.M. Perinatal mortality in Bahrain. *J. Obst. Gynaecol.*, 28:293, 1988.
- FONTES, F.M.; MAGALHÃES J.A.; MATOS, M.C.; COSTA R. Análise da natimortalidade no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 1985.
- GUIDE for the study perinatal mortality. 3ª ed. Montreal, Quebec Perinatal Committee, Corporation Physicians of Quebec, 1982.
- HERNANDEZ, J.A.; OFFUTT, J.; BUTTERFIELD, L.J. The cost of care of the less than 1000g infant. *Clin. Perinatal*, 13: 461-76, 1986.
- MARTINS FILHO, J. Crescimento intra-uterino. Campinas, UNICAMP - Departamento de Pediatria, 1972. Tese (Doutorado)
- MC CORMICK, The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N. Engl.J.Med.*, 312:82, 1985.
- MIURA, E. Mortalidade perinatal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J. Ped.*, 67:34, 1991.
- NEONATAL Guidelines. Toronto, Toronto Hospital for Sick Children - University of Toronto - School of Medicine, 1990.
- NEONATAL Guidelines. Miami, Miami Jackson Memorial Medical Center, University of Miami - School of Medicine, 1991.
- POLAND, R.L.J. & RUSSEL, B.A. The limits of viability: Ethical considerations. *Sem. Perinatal*, 11:257-61, 1987.
- SVENNINGSSEN, N.W.; STJIRNQVIST, K.; STAVENOW, S.; HELLSFRÖM-WESAS, L. Neonatal outcome of extremely small low birth weight liveborn infants below 901g in a Swedish population. *Acta Paediatr. Scand.*, 78:180-8, 1989.

Primórdio nodal: Estudos histográficos e morfométricos em embriões humanos com idade entre 35 e 50 dias

Armando Miguel Júnior*

RESUMO

Foram analisados através da cariometria os núcleos de 521 células componentes do primórdio nodal e das precursoras das musculares contráteis, observadas histograficamente em cinco embriões humanos com idade entre 35 e 50 dias de vida. Os embriões foram cortados em série e seqüências com 8 micrômetros de espessura, sendo corados pelo hemalume eosina. O objetivo foi verificar se o núcleo das células componentes do primórdio nodal era maior ou não que o das células precursoras das musculares contráteis. O estudo revelou: 1º. Apesar da diferença visual entre os núcleos das células do primórdio nodal em relação aos das células precursoras das musculares contráteis só houve significância estatística nos 4 embriões cuja idade é superior a 40 dias. No embrião de 35 dias (7,5 milímetros de comprimento craniocaudal) não houve diferença estatisticamente significativa; 2º. A mediana dos valores dos volumes nucleares das células do primórdio nodal, em todos os embriões, foi sempre maior que a mediana dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis; 3º. Existe uma tendência de as células estudadas apresentarem uma diminuição do volume nuclear com o aumento da idade do embrião.

Unitermos: Embriologia do sistema de condução, nó atrioventricular, embriologia

INTRODUÇÃO

Os estudos do sistema específico de condução do coração iniciaram-se com PURKINJE⁷, em 1845, observando algumas células peculiares na região subendocárdica do ventrículo de carneiros, que tinham características diferentes das de contração muscular. Posteriormente HIS JR.², em 1893 demonstrou a existência de um fascículo que recebeu seu nome e TAWARA¹⁰, em 1905, descobriu uma formação refletindo uma particular estrutura, na porção mais apical do feixe, cabendo a KEITH & FLACK⁴, 1906, uma melhor definição da região, que foi por eles denominada de região sinu-auricular.

As células componentes do nó AV em suas fase embrionária tiveram seus aspectos histográficos descritos por TANDLER⁹, em 1912, em um embrião humano com 20 milímetros de comprimento craniocaudal (mmCR), como tendo limites imprecisos, núcleos grandes hiperconrados e citoplasma fracamente corado pela eosina. Recentemente, ampliou-se esta descrição afirmando que os núcleos além de mais corados são maiores que os das demais células precursoras das musculares contráteis adjacentes. O citoplasma toma a cor vermelho brilhante, pela eosina, com aspecto vacuolar, possivelmente por conter menor número de miofibrilas^{5, 12, 13}.

Uma das dificuldades encontradas na interpretação dos achados histográficos do primórdio nodal reside na caracterização objetiva de grupos celulares pouco diferenciados, que evoluirão para estruturas definidas. No intuito de caracterizar

* Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

melhor estas células, avaliou-se o volume nuclear e realizou-se a análise estatística dos dados obtidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados cinco embriões humanos: embrião nº 1 com 7,5 mmCR (35 dias); embrião nº 2 com 11,0 mmCR (40 dias), o embrião nº 3 com 19,0 mmCR, o embrião nº 4 com 20,0 mmCR e o embrião nº 5 com 22,0 mmCR (aproximadamente 50 dias). O material obtido foi levado para fixação num intervalo de tempo que não ultrapassou 5 minutos. A fixação foi feita em formalina a 10% por, no mínimo, 72 horas e, em seguida, o material foi destinado para inclusão em parafina.

Os embriões foram seccionados em série com o micrômetros de espessura, corados pela hemalume-eosina, sendo o tempo de eosina igual a 10 minutos. Nos embriões de números 1, 2 e 4 (7,5; 11,0 e 20,0 mmCR respectivamente) o plano de corte foi o sagital; no embrião de número 3 (19,0 mmCR) o plano de corte foi o frontal e no embrião de número 5 (22mmCR) o plano de corte foi o transversal. A tabela 1 refere-se ao número de ordem dos embriões e seus respectivos tamanhos no comprimento craniocaudal).

Tabela 1. Sinopse do material

Número de ordem	Tamanho do Embrião (mmCR)	Idade (dias)	Plano de corte	Número de núcleos examinados		
				PN	Musc	Total
1	7,5	35	Sagital	73	89	162
2	11,0	40	Sagital	53	61	114
3	19,0	50	Frontal	47	60	107
4	20,0	50	Sagital	21	38	51
5	22,0	50	Transv.	59	20	79
				253	268	521

mmCR - comprimento craniocaudal em milímetros. PN - primórdio nodal; MUSC. - células miocárdicas.

Critério adotado para definir a região a ser estudada

O critério adotado para definir a região a ser estudada, como representante do primórdio nodal, foi estabelecido através da observação microscópica das células que apresentassem as características descritas por MALL⁶, no coração embrionário em desenvolvimento.

Cariometria

Utilizou-se a cariometria com a finalidade de estimar os volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal e confrontá-los com os núcleos das células precursoras das musculares contráteis, de sua vizinhança, dando assim apoio às observações histográficas. A medida do volume nuclear foi efetuada com o auxílio da câmara clara, previamente calibrada através de uma lâmina milimetrada.

Os núcleos das células a serem estudados foram visualizados com aumento de 1000 (mil) vezes e, uma vez definidos, superpostos em folha de papel sulfite com o auxílio da câmara clara e seus contornos traçados com lápis.

O volume nuclear foi calculado considerando-se o núcleo como tendo a forma de uma elipse de revolução com três diâmetros. A partir dos desenhos obtidos, procedeu-se à medida do diâmetro maior (D1) e do diâmetro menor (D2), com o auxílio de régua milimetrada, e estes valores foram transformados em micrômetros. O terceiro eixo foi obtido pelo cálculo da raiz quadrada do produto dos dois outros diâmetros obtidos, ou seja: $\sqrt{D1.D2}$.

A fórmula do elipsóide de revolução, segundo VALERI et al.¹¹, é a seguinte:

$$V = K.D1.D2.\sqrt{D1.D2}$$

onde a constante K, para aumento de 1000 vezes, é igual a 0,4523042.

Os valores assim obtidos foram analisados estatisticamente.

Análise estatística

A análise estatística para a comparação entre duas amostras foi feita pelo teste das medianas⁸. A significância das variações dos dados obtidos foi feita comparando-se o valor do X^2 obtido com o X^2 crítico, ao nível de 5%.

A análise em conjunto dos dados obtidos da cariometria foi feita através do teste da mediana extensiva para mais de duas amostras, conforme SIEGEL⁸. A significância das variações dos dados obtidos foi feita comparando-se o valor do X^2 obtido com o X^2 crítico, ao nível de 5%.

RESULTADOS

Após a determinação histográfica da área do coração embrionário correspondente ao primórdio nodal, com o auxílio da câmara clara, efetuou-se a medição dos volumes nucleares das células encontradas, assim como a medição dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis adjacentes.

Nos resultados referentes a cariometria designaram-se os embriões pelos seus tamanhos em mmCR (milímetros de comprimento craniocaudal) com a intenção de demonstrar melhor as variações encontradas entre eles.

Análise comparativa dos dois grupos celulares no mesmo embrião

A análise dos valores do volume nuclear obtido permitiu compor a tabela 2.

Na primeira coluna estão referidos os embriões por ordem de tamanho em milímetros; na segunda coluna, os respectivos valores da mediana dos volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal; na terceira coluna, os respectivos valores da mediana dos volumes nucleares das células precursoras das musculares cardíacas; na quarta coluna, os valores do X^2 resultado da comparação entre os volumes nucleares destes dois tipos celulares e, finalmente, na quinta coluna, as significâncias dos mesmos.

Tabela 2. Comparação dos valores da mediana dos volumes nucleares das células do primórdio nodal (PN) e das células precursoras das musculares contráteis do coração (P. musc.); S - significativo; NS - não significativo; mmCR - comprimento craniocaudal em milímetros; μm^3 - micrômetros cúbicos; $p < 0,05$

Tamanho do Embrião (mmCR)	PN (μm^3)	P. Musc. (μm^3)	χ^2	Sign.
7,5	54,9	43,5	3,69	NS
11,0	61,8	34,5	5,67	S
19,0	57,9	27,4	9,28	S
20,0	43,5	22,4	12,72	S
22,0	38,3	19,9	4,10	S

Os valores das medianas dos volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal e das células precursoras das musculares cardíacas nos permitiram elaborar a figura 1 referente às duas populações celulares dos cinco embriões humanos estudados.

Análise comparativa dos valores das medianas dos volumes nucleares das células do primórdio nodal nos embriões humanos estudados

A análise comparativa dos valores das medianas dos volumes nucleares das células do primórdio nodal nos cinco embriões humanos foi realizada através do teste da mediana extensiva a mais de duas amostras, no intuito de verificar possíveis variações, significativas, entre as medianas dos volumes nucleares das células do primórdio nodal nos embriões dos vários estádios.

A tabela 3 mostra os resultados dessas análises comparativas entre as medianas dos volumes nucleares das células do primórdio nodal, em conjunto e aos pares nos cinco embriões humanos. Na análise comparativa foi utilizado o valor de χ^2 corrigido pela fórmula de Yates⁸, resultante da comparação entre os valores nucleares dessas células e a significância dos mesmos.

Tabela 3. Comparação dos valores da mediana dos volumes nucleares das células do primórdio nodal nos cinco embriões humanos estudados; S - significativo; NS - não significativo; $P < 0,05$

Embrião (mmCR)	χ^2 c	Sign.
7,5 x 11,0	0,42	NS
11,0 x 19,0	0,15	NS
19,0 x 20,0	18,10	S
20,0 x 22,0	1,03	NS
Em conjunto	30,03	S

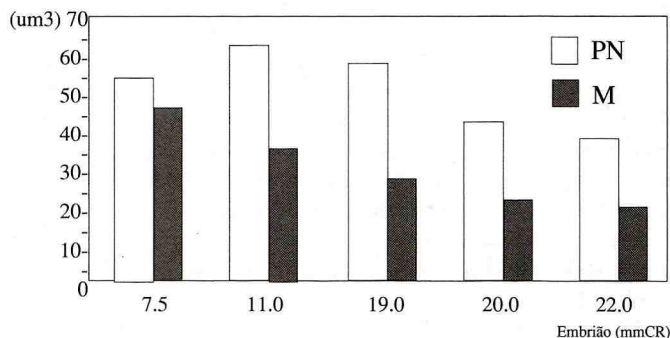


Figura 1. Histograma dos valores das medianas dos volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal (PN) e das células precursoras das musculares cardíacas.

Análise comparativa dos valores das medianas dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis nos cinco embriões humanos estudados

A análise comparativa dos valores das medianas dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis nos cinco embriões humanos foi através do teste da mediana extensiva a mais de duas amostras, no intuito de verificar possíveis variações, significativas, entre as medianas dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis do coração dos cinco embriões.

A tabela 4 mostra os resultados dessa análise comparativa entre as medianas dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis do coração, em conjunto e aos pares nos cinco embriões humanos. Na análise comparativa foi utilizado o valor de χ^2 corrigido pela fórmula de Yates⁸, resultante da comparação entre os volumes nucleares destas células e a significância dos mesmos.

Tabela 4. Comparação dos valores da mediana dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis nos cinco embriões humanos estudados. $p < 0,05$; S - significativo; NS - não significativo.

Embrião (mmCR)	χ^2 c	Sign.
7,5 x 11,0	1,61	NS
7,5 x 19,0	8,33	S
7,5 x 20,0	15,80	S
7,5 x 22,0	9,20	S
11,0 x 19,0	1,30	NS
11,0 x 20,0	4,32	S
11,0 x 22,0	5,00	S
19,0 x 20,0	0,45	NS
19,0 x 22,0	0,71	NS
20,0 x 22,0	0,27	NS
Em conjunto	39,60	S

DISCUSSÃO

Desde o início do século, com os trabalhos clássicos em embriologia^{6,9}, as células precursoras do tecido de condução do coração foram descritas como tendo limites celulares pouco precisos, citoplasma eosinófilo e vacuolizado, sendo uma característica marcante o núcleo bem evidente e maior que o das células precursoras do tecido muscular contrátil.

Partindo dessas observações procurou-se localizar nos 5 embriões estudados células cardíacas com essas características.

Nos embriões nº 1 e 2 (7,5 e 11,0 mmCR respectivamente) localizou-se o agrupamento dessas células, em forma de faixa, na região da porção muscular posterior do septo interventricular, indo do coxim endocárdico dorsal à parte inferior do *bulbus cordis* como mostra a figura 2, levando-nos a definir essa região como correspondente à do primórdio nodal. Este nosso achado é semelhante ao descrito e ilustrado por MALL⁶, e ANDERSON et al.¹, em embriões humanos com idades semelhantes.

Com a evolução embriogênica, pode-se verificar que os embriões nºs 3, 4 e 5 (respectivamente 19,0; 20,0 e 22,0 mmCR) mostram o primórdio nodal localizado na parte basal da porção muscular do septo interventricular, como que cavalgando-o (figura 3). Nesse estágio, o primórdio nodal assume característica morfológica semelhante à do nó AV compacto, mas ainda não se pode denominá-lo como tal, pois para a formação definitiva, como se conhece no adulto, é necessário o término da septogênese cardíaca que ocorre na 8ª semana de vida, e a aposição dessas estruturas septais formadas a este primórdio nodal.

Na análise estatística utilizaram-se dois testes: o da mediana para duas amostras e o da mediana extensivo a mais de duas amostras. Utilizou-se a mediana dos dados obtidos, em virtude de não se ter certeza se o que estava sendo medido era uma calota do núcleo ou se o corte histográfico havia passado pela região equatorial do núcleo; desta forma, sendo a mediana menos sensível a dados aberrantes que a média aritmética, torna-se ela a mais indicada. Outro fato levado em consideração na escolha desses testes foi o número relativamente pequeno de núcleos estudados e a grande variabilidade de tamanho que os mesmos apresentavam.

A variabilidade encontrada no tamanho dos núcleos visualizados pode ser causada pelo sentido do corte histográfico como referido acima, ou pela atividade celular, a qual, quando mais intensa se expressa por núcleos grandes. A significância dos valores de X^2 obtido nos testes foi ao nível de $p < 0,05$.

Análise estatística entre os dois grupos celulares em um mesmo embrião

A análise comparativa entre os dois tipos celulares, ou seja, das células precursoras das musculares contráteis do coração e das componentes do primórdio nodal, foi efetuada dentro do estudo do mesmo embrião, uma vez que a finalidade do teste era verificar, dentro de dois grupos celulares bem definidos histograficamente, possíveis diferenças significativas entre os volumes nucleares das células de cada grupo.

A análise estatística revelou que a mediana dos volumes nucleares das células do primórdio nodal, em todas as idades, foi sempre maior que a mediana dos volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis do coração como demonstrado na tabela 2 e na figura 1.

Quando se observa histograficamente o embrião de número 1 com 7,5 mmCR, vê-se uma diferença nos volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal em relação aos núcleos das células precursoras das musculares contráteis do coração, como mostra a figura 4, porém estatisticamente essa diferença não é significativa ($X^2 = 3,69$), como mostra a tabela 4.

Apesar de observar microscopicamente uma diferença entre o tamanho dos núcleos das células do primórdio nodal e o tamanho das células precursoras das musculares cardíacas

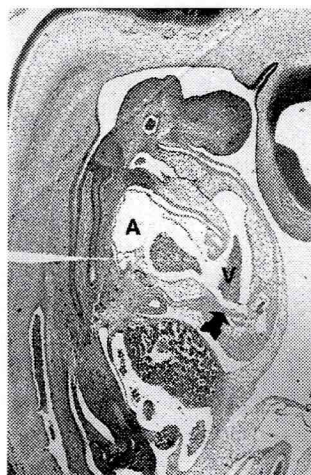


Figura 2. Embrião nº 1 (7,5 mmCR), corte histográfico sagital; coloração hematoxilina eosina; aumento de 40 vezes; A — átrio primitivo; V — ventrículo primitivo; primórdio nodal (seta).

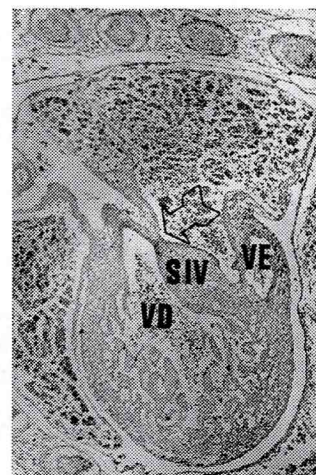


Figura 3. Embrião nº 2 (22,0 mmCR), corte histográfico horizontal, coloração hematoxilina eosina; aumento de 40 vezes; VD — ventrículo direito; VE — ventrículo esquerdo; SIV — septo interventricular; primórdio nodal (seta).

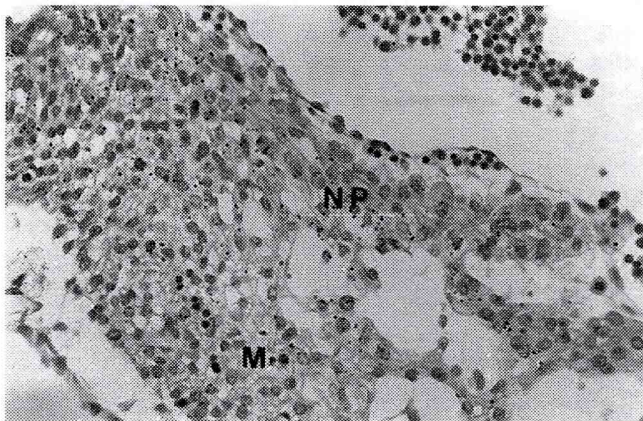


Figura 4. Embrião nº 1 (7,5 mmCR), corte histográfico sagital, pormenor da figura 2; aumento 150 vezes; M — células precursoras das musculares contráteis; NP — células do primórdio nodal.

neste embrião número 1, e não se ter uma correspondência estatística, pode ser devido a dois motivos: primeiro, pelo pequeno número de núcleos encontrados para o estudo, 73 de células do primórdio nodal e 89 de células musculares contráteis; e segundo, pelo estágio "imaturo" em que todas as células desse embrião se encontram, devido a sua grande atividade mitótica.

Ao colocar os valores das medianas dos volumes nucleares obtidos nos dois grupos celulares dos cinco embriões estudados no eixo dos "y" de um gráfico cartesiano e confrontá-los com as idades, em mmCR, colocadas no eixo dos "x" (figura 2), observa-se a tendência das células a apresentar uma diminuição dos valores das medianas dos volumes nucleares com o aumento do tamanho do embrião.

Na análise das barras referentes aos valores das medianas obtidas dos volumes nucleares das células do primórdio nodal, observa-se que a mediana no embrião com 11,0 mmCR é maior que no embrião de 7,5 mmCR, porém a análise estatística mostra que essa diferença não é significativa dado que o X^2 é igual a 0,42 (tabela 3), mas esse fato pode ter ocorrido porque o número de núcleos analisados foi pequeno (73 núcleos no primórdio nodal do embrião de 7,5 mmCR e 53 núcleos no primórdio nodal do embrião de 11 mmCR).

Na análise das barras referentes aos valores das medianas obtidas dos volumes nucleares das células precursoras das musculares cardíacas contráteis, observa-se que com o aumento do tamanho dos embriões ocorre uma diminuição proporcional dos valores das medianas até atingir o ponto de "estabilização" celular (figura 1).

Análise estatística entre os volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal nos cinco embriões estudados

Como mostra a tabela 3 os resultados das análises comparativas das medianas dos volumes nucleares das células componentes do primórdio nodal nos cinco embriões humanos estudados têm significativa diferença entre os grupos ($X^2=30,03$), porém comparando-se grupos celulares de embriões subsequentes essas diferenças não são significativa. A única variação significativa ocorreu entre os embriões de 19,0 e 20,0 mmCR ($X^2 = 18,1$). Esse resultado sugere haver uma diferença maior nas células do primórdio nodal desses dois embriões, a partir dos quais as células aparentam estar suficientemente diferenciadas.

Análise estatística entre os volumes nucleares das células precursoras das musculares contráteis do coração nos cinco embriões estudados

A análise estatística em conjunto desses grupos celulares mostra que existe uma diferença significativa entre eles ($X^2=39,6$), mas quando a análise é feita comparando-se estádios subsequentes, as diferenças não são significativas (tabela 4).

Esses resultados mostram que a diferenciação entre as células musculares contráteis é lenta e contínua, não existindo

diferenciação abrupta entre os estádios, até atingir o ponto de estabilização evolutiva.

Os estudos histográficos e cariométricos mostram em todos os estágios as células do primórdio nodal com núcleos centrais ovóides ou rombóides, significativamente maiores que os núcleos das células precursoras das musculares contráteis, mesmo nos estádios mais avançados quando as células tendem a se estabilizar como se pode verificar na figura 3.

Esse aspecto de núcleo volumoso, que constitui uma característica marcante das células do primórdio nodal sempre nos chamou a atenção, sobretudo em relação à sua importância no funcionamento do nó AV^{6,9}.

Segundo JAMES & SHERF³, as células P receberam este nome pela aparência "pálida" ao exame no microscópio óptico e eletrônico lembrando em muitos aspectos as células miocárdicas primitivas (embrionárias). Confrontando esses achados das células do primórdio nodal com os relatados por JAMES & SHERF³ para a célula P fica-se com a impressão que as células do primórdio nodal evoluiriam para as células P do nó AV definitivo e que de alguma forma o núcleo volumoso estaria envolvido na função de geração dos estímulos elétricos cardíacos, mesmo na fase embrionária.

SUMMARY

Nodal primordium: histological and morphometric investigation in human embryos with age between 35 to 50 days.

The present study objectives to confirm this concept investigating 521 nuclei of the nodal primordium and myocardium cells of five human embryos with age between 35 to 50 days. The investigation shows: 1st. All cells of nodal primordium have nuclear volume larger than myocardium cells; 2nd. The histological difference between the cells in human embryo with 7.5 mmCR (35 days) did not have statistic significance, but in other human embryos the nuclear volume of the nodal primordium cells had larger significance than myocardium cells around then; 3rd. The nuclear volume of all cells reduce with age.

Keywords: *Development of cardiac conduction system AV node, embryology.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, R.H.; BECKER, A.E.; WENINK, A.C.; JANSE, M.J. The development of the cardiac specialized tissue. In: WELLENS, H.J.J.; LIE, K.I. & JANSE, M.J., (eds). *The conduction system of the heart; structure, function and clinical implications*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1976. p. 3-28.
- HIS Jr., W. Die thatigkeit des embryonalen herzens und dessen bedeutung beim erwachsenen. *Arb. Med. Klin.*, 14-9, 1893. Apud ROBB, J.S.; KAYLOR, C.T.; TURMAN, W.G. A study of the specialized heart tissue at various stages of development of the human fetal heart. *Am. J. Med.*, 5:324-36, 1948.
- JAMES, T.N. & SHERF, L. Ultrastructure of the myocardium. In: HURST, J.W. (ed.). *The heart-arteries and veins*. Tokyo, McGraw-Hill Koganisha, Ltd., 1974. p. 83.

4. KEITH,A. & FLACK,M.W. The auriculo-ventricular bundle on the human heart. *Lancet*, 2:359-64,1906.
5. LICATA,R.H. The human embryonic heart in the ninth week. *Am. J. Anat.*, 94:73-125,1954.
6. MALL,F.P. On the development of the human heart. *Am. J. Anat.* 3:249-98,1912.
7. PURKINJE,J.E. Microscopisch-neurologische beobachtungen. *Arch. F. Anat. Physiol.u.Wiss.Med...*, 12:281-85,1845. Apud TITUS,J.L.; DAUGHERTY,E.W.; EDWARDS,J.D. Anatomy of the normal atrioventricular conduction system. *Am. J. Anat.*, 113:407-15,1963.
8. SIEGEL,S. *Nomparametric statistics for the behavioral sciences*. New York, Graw-Hill Co., 1956.
9. TANDLER,J. Die entwicklungsgeschichte des herzens. In: KEIBEL,F. & MALL,F.P. (eds.). *Manual of human embryology*. Philadelphia, Lipincott, 1912.
10. TAWARA,S. Die topografie und histologie der brückenfasern. Ein beitrage zur lehre von der bedeutung der Purkinjeschen fäden. *Zentralbl.f.Physiol.*, 19:70-6,1905.
11. VALERI,V.; CRUZ,A.R.; BRANDÃO,J.H.S.; LISON,L.A. Relationship between cell nuclear volume and deoxyribonucleic acid of cell of normal epithelium, of carcinoma "in situ" and of invasive carcinoma of uterine cervix. *Acta Cyto.*, 116:488-96,1967.
12. WALLS,E.W. The development of the specialized conducting tissue of the human heart. *J. Anat.*, 81-93-116,1947.
13. WENINK,A.C.G. Development of the human cardiac conducting system. *J. Anat.*, 121:617-31,1976.

RELATO DE CASO

Manifestações ósseas da anemia falciforme: relato de um caso

Arthur Cleber Telini*
 Thomas Andreas Huber**
 Sinézio Martini F^o***

RESUMO

Os autores relatam um caso de criança de 12 anos de idade, portadora de anemia falciforme (homozigota), apresentando diversas alterações ósseas secundárias à doença de base. Alguns aspectos fisiopatológicos dessas lesões serão explicados, bem como deixarão evidente que é fundamental fazer a associação dessas lesões com a doença de base, pois muitas vezes é por elas que se faz o diagnóstico de anemia falciforme.

Unitermos: Anemia falciforme, falcização, osteomielite, necrose avascular.

INTRODUÇÃO

As síndromes falciformes são um conjunto de doenças que se caracterizam por alterações estruturais na cadeia B globulina da hemoglobulina adulta^{3, 5}. Esta alteração é hereditária e pode ser encontrada na forma homozigota (HbSS), heterozigota (HbSA) ou associada a outras hemoglobinopatias (talassemia, por exemplo)^{3,5,12}. A freqüência na população varia segundo a região, sendo mais comum entre pessoas negras ou de ascendência mediterrânea^{3, 5, 12}. Em situação de hipoxia, as hemácias se deformam podendo agregar-se ou polimerizar-se principalmente ao nível da microcirculação^{3, 14, 11, 13} ocasionando, basicamente, anemia hemolítica compensada crônica e crises vaso-oclusivas, provocando dor e lesões teciduais^{3, 11, 10, 12, 13}. Em estágios iniciais é possível reverter o quadro com reoxigenação da molécula HbS³.

Os pacientes clinicamente sintomáticos são em geral os homozigotos ou heterozigotos associados a outras síndromes anêmicas.

Heterozigotos são, em sua maioria, assintomáticos, tornando-se sintomáticos em situações de grave hipoxia^{3,13}.

Em 1925, surgiram os primeiros relatos de associação de anemia falciforme com aumento da suscetibilidade à infecção, especialmente a microorganismos encapsulados⁵. Em 1951, Hodges e Holt chamaram a atenção para a associação anemia falciforme e infecção óssea por salmonela⁵. Meningite e septicemia também são observadas com freqüência nesses pacientes⁵.

Atualmente, acredita-se que a base para essa deficiência é complexa e multifatorial. A hipofunção esplênica (componente principal), acompanhada de anormalidade de opsonização, sistema complemento, produção de anticorpos, função leucocitária e imunidade celular são fatores envolvidos^{3,5}. As áreas de necrose secundárias aos infartos nas crises vaso-oclusivas são fatores subjacentes^{5,13}. O reconhecimento das lesões ósseas que esta síndrome pode causar é importante para o ortopedista, visto que em muitos casos ele pode ser o médico a dar o primeiro atendimento e, além disso, algumas lesões ósseas, por si só, podem praticamente fazer o diagnóstico de anemia falciforme^{2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 17}.

* Aux. Ensino - Disciplina Ortopedia da FCM, PUCAMP, Instituto Affonso Ferreira (IAF), Centro Médico de Campinas (CMC).

** Res. 3º ano CMC e IAF.

*** Res. 2º ano PUCAMP e IAF.

DESCRIÇÃO DO CASO

W.S.S., 12 anos de idade, branco, deu entrada no Pronto Socorro da PUCC em 12/11/86, com febre e dor torácica, há doze horas. Internado com hipótese diagnóstica de pneumonia lobar e crise de falcização, foi tratado com antibioticoterapia recebendo alta nove dias após. Em 21/11/87, deu novamente entrada no Pronto Socorro, com fortes dores na coluna dorsal e lombar, poliartralgia, febre a esclarecer e anemia tipo hemolítica, sendo internado na UTI.

Ao exame físico apresentava edema bilateral nos joelhos e pernas e ao exame radiográfico não apresentava alteração ósteo-articular. Estava fazendo uso de antibioticoterapia profilática (Penicilina Procaína 500.000 u/dia). Acrescentou-se na época a hipótese diagnóstica de osteomielite ou celulite nos membros inferiores. O quadro regrediu com antibioticoterapia por sete dias (Vancomicina + Rifocina + Ceftriaxone). Em 6/5/89, foi novamente internado com dores lombares e em ombro esquerdo e com anemia intensa, além de dor dentária e em articulação coxo femoral à direita e feita hipótese diagnóstica de crise de falcização e abscesso dentário. Nessa ocasião, foi pedida a primeira interconsulta com o departamento de ortopedia, onde foi feita investigação radiográfica que demonstrou necrose bilateral das cabeças femorais (figura 1), necrose asséptica da cabeça do úmero esquerdo (figura 2) e vértebras em escada (figuras 3, 4).

O paciente foi novamente equilibrado no tocante a anemia falciforme e encaminhado ao ambulatório de ortopedia. Ao exame não apresentava limitação no arco de movimento de nenhuma das articulações acometidas apresentando apenas marcha claudicante à direita, sendo tratado com muleta para aliviar carga.



Figura 1. Necrose avascular das cabeças femorais

Em 14/10/89, novamente retornou com dor na região lombar, anemia e dores no joelho direito. Ao exame apresentava-se com discreto edema no joelho direito e dor à palpação da metáfise proximal de tíbia esquerda.

Ao exame radiográfico apresentava imagem compatível com osteomielite da tíbia direita (figuras 5 e 6), que foi drenada e curetada e submetida a antibioticoterapia com penicilina cristalina. Foram realizadas cultura e anatomopatológico, e estes foram negativos. Desde então vem fazendo acompanhamento em nível ambulatorial.

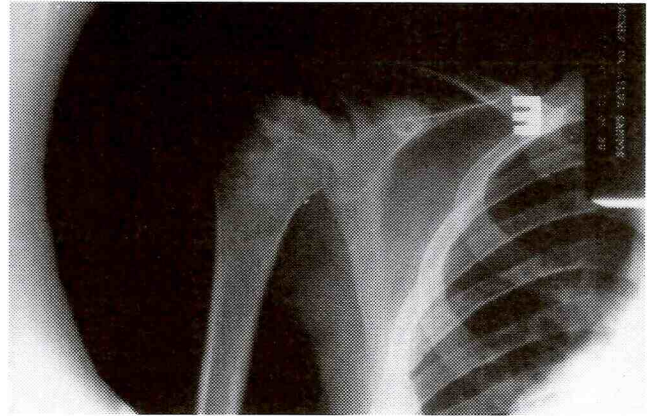


Figura 2. Necrose avascular da cabeça do úmero.

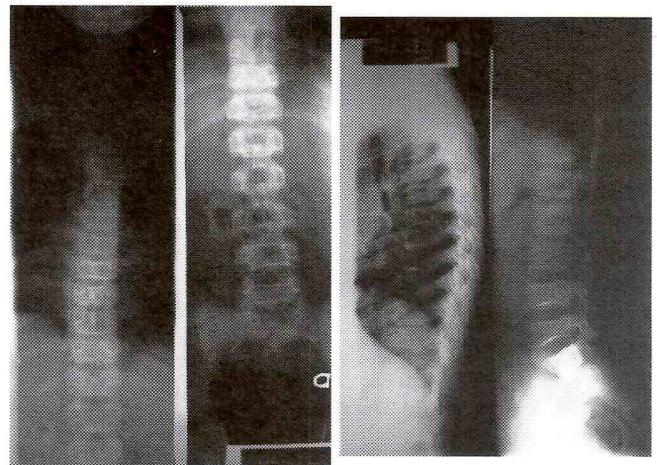


Figura 3. Vértebras em escada - Figura 4. Vértebras em escada - incidência em ântero-posterior. incidência em perfil.

DISCUSSÃO

As manifestações ósteo-articulares da anemia falciforme podem ser atribuídas a 3 processos patológicos principais: hiperplasia medular; isquemia óssea e osteomielite

1. A hiperplasia medular, devido à intensa hematopoiese reacional levaria a uma expansão medular, diminuição da espessura da parte cortical e esponjosa do osso, podendo levar a fraturas patológicas comuns à osteoporose^{12,13}. Raramente ocorre alargamento da díplloe¹².
2. Os infartos ósseos são secundários à existência de déficit capsular da hemácia falcizada, que acaba levando a uma lesão endotelial. Essa lesão endotelial agrega plaquetas e inicia uma coagulopatia do tipo de consumo^{3,5,12} e, como resultado, temos uma trombose. A falcização ocorre por uma hipoxia primária (infecção, por exemplo) que rompe um estado de equilíbrio precário e induz uma hiperviscosidade sanguínea, que leva a uma hipoxia secundária^{3, 5, 12} podendo o processo iniciar-se pelos vasos maiores¹⁴. As áreas de infarto são visíveis ao exame radiográfico



Figura 5 .Osteomielite de tibia direita - incidência em antero-posterior.



Figura 6 .Osteomielite da tibia - incidência em perfil

em duas ou três semanas, como áreas osteolíticas associadas à reação periosteal, porém podem permanecer ocultas por mais tempo, mostrando, quando isto acontece, aspecto radiográfico de osso normal^{11, 12, 13}.

A co-participação infecciosa nos infartos ósseos é freqüente e muitas vezes a diferenciação clínica e radiológica é difícil^{2, 10, 11, 12, 13, 15}. Nesses casos, cintilografia é de auxílio pois não é captante na fase inicial sendo normocaptante após uma semana e hipercaptante após três-quatro semanas, nos casos de infarto ósseo¹⁰.

Nesse estágio final, o diagnóstico diferencial com osteomielite é difícil, porém uma captação mais difusa e o uso de gálio são mais específicos para osteomielite¹⁰.

Uma manifestação freqüente é a deformidade em “degrau de escada” ou “H” dos corpos vertebrais (figuras 4). A depressão central se dá provavelmente secundária à trombose das artérias epifisárias, que levaria a um defeito de ossificação endocondral dessa região, já que a periferia é suprida pelo perióstio^{12, 13}. Devemos lembrar, porém, que essa imagem não é específica da anemia falciforme.

Na bacia, esses infartos também podem ocorrer e a imagem observada é de uma área de esclerose irregular e difusa^{12, 13}.

No segmento intermediário do fêmur e úmero podem existir microinfartos corticais recidivantes que levam a uma formação óssea constante, diminuindo o diâmetro medular e aumentando a espessura cortical^{10, 11, 12, 13}. O aspecto “osso dentro do osso” é uma seqüela de infarto ósseo cortical ou medular. A imagem é formada por uma banda de ossificação endosteal paralela à cortical^{10, 11, 12, 13}.

A associação desta imagem com uma necrose da cabeça femoral praticamente fecha o diagnóstico de anemia falciforme¹². Nas extremidades, alterações do tipo infarto, ocorridos antes dos 2 anos de idade, podem levar à bradimetacarpia e à epífise em cone^{12, 13}. A necrose asséptica da cabeça femoral (figura 1), descrita inicialmente por Moseley, em 1953⁹ é a segunda grande complicação óssea^{2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14} da anemia falciforme, sendo precedida pela osteomielite, que muitas vezes pode ser causa da necrose¹³. Outras epífises, como a cabeça do úmero (figura 2), podem ser afetadas, porém quando esta situação está presente, em geral, vem associada à necrose da cabeça femoral¹³.

A isquemia segue a seqüência patológica já descrita para a cabeça do fêmur e pode ser dividida em três tipos^{4, 14, 17}:

- a) tipo osteocondrite - caracteriza-se por infarto localizado, com fratura subcondral e formação de corpo livre;
- b) tipo necrose avascular - áreas localizadas na epífise, sem alterações metafisárias;
- c) tipo completa - destruição, colapso e deformidades da cabeça.

As lesões isquêmicas foram mais observadas no tipo HbSA, porém como as necroses epifisárias são quase ausentes em crianças abaixo de dez anos de idade, a elevada mortalidade de crianças homozigotas (HbSS) pode ser uma explicação para o fato¹⁷. A incidência da bilateralidade das epífises femorais é variada^{4, 14, 17}.

3. Pacientes com anemia falciforme têm maior propensão à osteomielite^{2, 3, 5, 10, 11, 12, 13, 15} (risco normal multiplicado por 100), devido às áreas de infarto ósseo e à fibrose esplênica^{3, 5}, sendo a salmonela^{2, 3, 5, 10, 11, 12, 13, 15} o agente mais comum e sua localização, diafisária^{2, 3, 10, 11, 12, 13, 15}. A presença de *Staphylococcus aureus* como agente etiológico é relatada, bem como a de anaeróbios que, porém, são menos freqüentes e com lesões ósseas metafisárias¹.

A antibioticoterapia profilática é controversa^{3, 5} e de resultado inconclusivos^{3, 5}, servindo em muitos casos para prolongamento subclínico de uma infecção^{3, 5}.

Fenômenos tipo gota e trombose vasculares intrasinoviais podem ocasionar dores articulares^{3, 11}. A artrite séptica, em geral, é secundária à osteomielite¹¹.

CONCLUSÃO

A anemia falciforme é patologia relativamente freqüente e que merece atenção especial no seu tratamento, devendo este ser realizado por equipe multidisciplinar.

O quadro de necrose avascular e/ou osteomielite diafisária ou ainda “vértebras em escada” deve chamar a atenção do ortopedista para a pesquisa da doença, pois, muitas vezes, são estes os primeiros achados.

SUMMARY

Bone seatures in falciform anemy: case report

The authors reporte a case of a 12 year old boy with sickle cells anemia and with a great variety alterations of bone secondary. Some of the physiopatologics aspects are discussed, with special attention to the bone manifestations which sometimes can be the first clinical manifestation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANNATYNE, R.M. & SAUNERS, E.F. Anaerobic osteomyelitis in sickle cell disease: association and pathophysiology. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 7: 301-302, 1985.
2. BENNET, OM & SIMON, SN. Bone and joint manifestations of sickle cell anemia. *J. Bone Joint Surg. (Br)*, 72-B(3): 494-499, 1990.
3. CECIL WYNGARDEME SMITH : Tratado de Medicina Interna, vol. 1, 16ª ed., 1984, p. 839-902.
4. EBONG, W.W. & KOLAWOLE, T.M. Aseptic necrosis of the femoral head in sickle cell disease. *British Journal of Rheumatology*, 25:39, 1976.
5. FALCÃO, P.F & DONALDI, E.A. Infecções e imunidade na doença falciforme. *Revista Assoc. Médica Bras.*, 35(3): 70-74, 1989.
6. GENIN, P.; VOUGE, M. BLOCH, P. Les ostéonécroses de la tête fémorale d'origine drepanocytaire. *J. Radiol.*, 10: 681-687, 1984.
7. GENIN, P; VOUGE, M.; BLOCH, P. Les ostéonécroses de la tête fémorale d'origine drepanocytaire aubénin. *Bull. Soc. Path.*, 77:249-255, 1984.
8. HANKER, G.J.; NUYS, V.; AMSTUTZ, H.C. Osteonecrosis of the hip in the sickle cell disease. *J. Bone Joint Surg.. (Am)*, 70-A (4): 499-506, 1988.
9. IWEGBU, C.G. & FLEMING, A.F. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease. *J. Bone Joint Surg.*, 67-B (1):29-32, 1985.
10. KOREN, A.; GARTY, I.; FATZUNI, E. Bone infarction in children with sickle cell disease: early diagnosis and differentiation from osteomyelitis. *Eur. J. Pediatr.*, 142:93-97, 1984.
11. LALLY, E.V.; BUCKEY, W.M.; CLASTER, S. Diafiseal bone infarctions in a patiente with sickle cell trait. *J. Rheumatol.* 10(5):813-816, 1983.
12. LARDÉ, D.; GALACTEROS, F.; BENAMEUR, C.H.; DJÉDJÉ, A.; FERRANÉ, J. Manifestationes radiologiquas osseuses des syndromes drepanocytaires majeures chez 1 adulte. *J. Radiol.*, 61(6-7): 429-435, 1980.
13. MOALLA, M.; BAKLOUTI, S.; RAIS, H.; HAMZA, MH.; HACHICHA, A.; LAKHOUA, H.; AYED, H.B. Manifestaciones ostearticulares de la drepanocytose. *J. Radiol.*, 68(10): 609-614, 1987.
14. RAND, C.; PEARSON, TC., HEATLEY, F.W. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell syndrome: a report of 5 cases. *Acta Haemat.*, 78: 186-192, 1987.
15. SMITH, J.A. Management of sickle cell disease: progress during the past 10 years. *Am. J. Pediatr. Hematology/Oncology*, 5(4): 360-366, 1983.
16. TAYLOR, P.W.; THORPE, W.P.; TRUEBLOOD, M.C. Osteonecrosis in sickle cell trait. *J. Rheumat.*, 13(3): 663-665, 1986.
17. WASHINGTON, E.R. & ROOT, L. Conservative treatment of sickle cell avascular necrosis of the femoral head. *J. Pediatr. Orthoped.*, 5: 192-194, 1985.

REGIMENTO

REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP

- ARTIGO 1º** – A “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP” foi criada para ser órgão de divulgação científica, patrocinada pela FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PUCCAMP.
- ARTIGO 2º** – A “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP”, publicada a princípio quadrimestral, tem por finalidade acolher trabalhos da área de Ciências da Saúde de acordo com as normas editadas no presente regimento.
- ARTIGO 3º** – A “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP” dirige-se a qualquer acadêmico ou profissional que se situe na área de Saúde e afins.
- ARTIGO 4º** – Colimando o objetivo da “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP”, esta publicará:
- Trabalhos originais e inéditos realizados por membros do corpo docente, médicos contratados, residentes e acadêmicos da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP e por especialista nacionais e/ou estrangeiros, desde que se enquadrem no presente regimento e sejam aprovadas pelo Conselho Executivo.
 - Artigo de revisão ou trabalho apresentado em reuniões ou simpósios, podendo-se constituir neste caso em suplementos, trabalhos de atualização, divulgação, notas prévias, relatos de casos, comunicações, breves conferências sobre medicina e ciências correlatas, resumos de livros, teses ou trabalhos científicos e cartas científicas ao editor.
 - Resenha de livros e de artigos publicados em outras revistas científicas.
 - Discussões sobre temas inseridos em eventos científicos promovidos pela Faculdade de Ciências Médicas e Hospital Celso Pierro e pela Assessoria Científica do Centro Acadêmico.
 - Posição acadêmica ou memória.
- ARTIGO 5º** – A “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP” será dirigida por:
- Um Conselho Executivo;
 - Um Conselho Consultivo;
 - Um Conselho Editorial;
- ARTIGO 6º** – O Conselho Executivo, com duração de mandato de 4 anos, será constituído por:
- Um Editor Chefe;
 - Um Editor Associado;
 - Um Revisor Técnico;
 - Um Editor Executivo (execuções gráficas);
- ARTIGO 7º** – Cabe ao Editor Chefe:
- Fazer cumprir o presente regimento;
 - Representar a Revista perante às instituições públicas e particulares;
 - Opinar sobre a aceitação ou rejeição dos trabalhos enviados para publicação, baseado nos pareceres dos membros do Conselho Editorial;
 - Assumir a responsabilidade dos editoriais, redigindo-os ou convidando pessoa de reconhecida competência para fazê-lo;
 - Supervisionar todas as fases da publicação da revista e regular sua tiragem e eventuais números extras;
 - Resolver casos omissos no presente regimento.
- ARTIGO 8º** – Cabe ao Editor Associado:
- Auxiliar o Editor Chefe em todos os seus encargos e funções;
 - Substituí-lo em seus impedimentos ou a pedido deste;
 - Promover a integração e a divulgação entre escolas médicas, bem como a permuta com periódicos e similares;
 - Supervisionar a distribuição a instituições e a membros do corpo docente de outras escolas.
- ARTIGO 9º** – Cabe ao Revisor Técnico:
- Assessorar o Editor Associado em todos os seus encargos e funções;
 - Supervisionar a secretaria da Revista;
 - Estabelecer intercâmbio com outras unidades da Universidade, desde que designado pelo Editor;
 - Orientar os Diretores Acadêmicos na constituição da memória e arquivo da Revista;
- ARTIGO 10** – O Editor Executivo é responsável pela elaboração dos serviços gráficos, por designação e responsabilidade do Editor Chefe, apoiado pelo Conselho Consultivo.
- ARTIGO 11** – São membros natos do Conselho Consultivo os Chefes de Departamento, o Diretor da FCM-PUCCAMP e o Superintendente do Hospital Celso Pierro. Cabe ao Conselho Consultivo:
- Desenvolver, quando solicitado pelo Editor Chefe, avaliação dos trabalhos enviados para publicação, sugerindo modificações na forma e na metodologia ou outras que se fizerem necessárias;
 - Atuar como conselho fiscal das atividades da Revista quando solicitado pelos Editores Chefe ou Associado.
- ARTIGO 12** – O Conselho Editorial será composto por todos os colaboradores convidados para tal pelo Editor da Revista em função de seus méritos e grau de conhecimento em suas respectivas áreas de atuação, competindo-lhe:
- Analisar os trabalhos enviados, julgando da conveniência ou não da publicação e sugerindo eventuais modificações;
 - Propor os assuntos de revisão, atualização e divulgação a serem editados pela Revista;
 - Propor alterações nos textos dos trabalhos, sempre que julgar conveniente;
 - Sugerir a padronização de ortografia dos trabalhos tomando por base o vocabulário da língua portuguesa e a ortografia oficial, de acordo com a Academia Brasileira de Letras.
- ARTIGO 13** – A Secretaria Geral da “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP” terá sede própria e permanente, para recebimento, editoração e manutenção do material científico a ela encaminhado para publicação, competindo-lhe:
- Receber os trabalhos para publicação e encaminhá-los ao Editor Chefe;
 - Organizar toda a correspondência e tramitação do material da Revista;
 - Auxiliar o Editor Chefe e demais Diretores Acadêmicos nos trabalhos de preparação e expedição da Revista.

DOS RECURSOS FINANCEIROS

ARTIGO 14 – A “REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS — PUCCAMP” será editada com recursos financeiros provenientes de: verbas oriundas da Instituição, vendas de assinaturas e números avulsos, recursos da indústria farmacêutica, doações e recursos de outras fontes, geridos pelo Conselho Executivo após consulta ao Conselho Consultivo.

ARTIGO 15 – A distribuição da Revista far-se-á:

- a) Por doação às bibliotecas de Faculdades e Instituições congêneres, nacionais e estrangeiras;
- b) Por venda de números avulsos e assinaturas;
- c) Por permuta com revistas nacionais e estrangeiras;
- d) Por distribuição gratuita para fins de propaganda ou outro critério a juízo da Direção.

PARÁGRAFO ÚNICO As revistas e livros recebidos por permuta serão incorporados às Bibliotecas da FCM-PUCCAMP.

ARTIGO 16 – Serão fornecidas gratuitamente ao autor principal 5 (cinco) revistas onde conste seu artigo, sendo que, se necessário, poderá ser fornecido maior número delas, mediante pagamento.

ARTIGO 17 – Os originais publicados não serão devolvidos e os não aceitos ficarão à disposição dos respectivos autores pelo prazo de um ano, cabendo-lhes quaisquer despesas para devolução.

ARTIGO 18 – Os trabalhos serão ordenados conforme a disposição cronológica de recebimento e posterior aprovação.

ARTIGO 19 – A reprodução dos trabalhos de outros periódicos deverá ser acompanhada da menção da fonte, dependente ainda da autorização do Editor.

ARTIGO 20 – Os conceitos emitidos nos artigos e comunicações são de total responsabilidade dos autores.

ARTIGO 21 – Não serão aceitos ensaios terapêuticos.

ARTIGO 22 – Os trabalhos submetidos à apreciação devem ser acompanhados de carta do autor responsável autorizando a publicação. Uma vez aceitos não poderão ser reproduzidos total nem parcialmente, sem autorização do Editor.

CRITÉRIOS DE REDAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

ARTIGO 23 – Os trabalhos entregues para publicação devem obedecer às seguintes normas:

- a) Devem ser originais, inéditos e destinar-se exclusivamente à Revista.
- b) Devem ser escritos em português, na ortografia oficial, limitando-se a um máximo de dez páginas datilografadas, a menos que recebam autorização do Editor Chefe;
- c) Deverão compreender: Título, Resumo em português e em inglês, Unitermos, Introdução, Material e Método, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos e Referências Bibliográficas;
- d) Devem ser entregues ou remetidos em 2 (duas) vias, e acompanhados de carta do autor responsável, autorizando a publicação.

ARTIGO 24 – Os trabalhos deverão ser datilografados em espaço duplo, mantendo margem lateral esquerda de 3 a 4 cm sem

preocupação com o alinhamento de margem direita, procurando-se evitar a separação de sílabas no fim da linha.

ARTIGO 25 – Os desenhos deverão ser feitos a nanquim ou fotografados, e as fotografias nítidas, trazendo no verso o nome do autor e o número correspondente à legenda. As legendas numeradas serão reunidas em folha à parte, devendo-se assinalar, no texto, onde devem ser intercaladas as ilustrações.

ARTIGO 26 – Os desenhos, gráficos e fotografias receberão a denominação de “figuras” e receberão numeração com algarismos arábicos, não ultrapassando 1/4 da extensão do texto.

ARTIGO 27 – As tabelas deverão obedecer às “Normas para apresentação de Quadros Estatísticos, segundo as bases aprovadas pelo Instituto Internacional de Estatística” e adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (in Scorzelli Jr. & Freitas Filho - Estatística Vital, Rio, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1945, p. 45-51).

ARTIGO 28 – Toda tabela deve ter título explícito e sintético e conter informações que prescindam de consulta ao texto de que faz parte. As tabelas serão numeradas com algarismos arábicos.

ARTIGO 29 – O resumo não deverá ultrapassar o limite de 200 palavras e expressará, de maneira precisa e concisa, o material e método utilizado, o que foi observado ou realizado e as conclusões, que o autor considera justificadas. Deverão ser evitadas afirmações vagas e palavras supérfluas. (Exemplo: os resultados serão discutidos...).

ARTIGO 30 – As referências bibliográficas deverão ser listadas por ordem alfabética do último sobrenome do autor (exceto os de língua espanhola) e numeradas com algarismos arábicos.

ARTIGO 31 – As citações bibliográficas no texto serão colocadas em ordem numérica, em algarismo arábicos, meia linha acima e após a citação.

ARTIGO 32 – Na listagem bibliográfica, deverão ser citados todos os sobrenomes, seguidos das iniciais do prenome, de todos os co-autores, independente de seu número, em ordem alfabética.

ARTIGO 33 - A referência bibliográfica deverá conter as seguintes informações, na ordem assinalada:

- a) Artigos: sobrenome do autor (ou autores), seguido das iniciais do prenome, título do trabalho, nome abreviado da Revista, segundo orientação do Index Medicus, volume, página inicial, página final, ano de publicação.
- b) Livros: sobrenome do autor (ou autores), seguido das iniciais do prenome, título do livro (edição e tradução), cidade em que foi publicado, editor, ano, capítulo e páginas citadas.

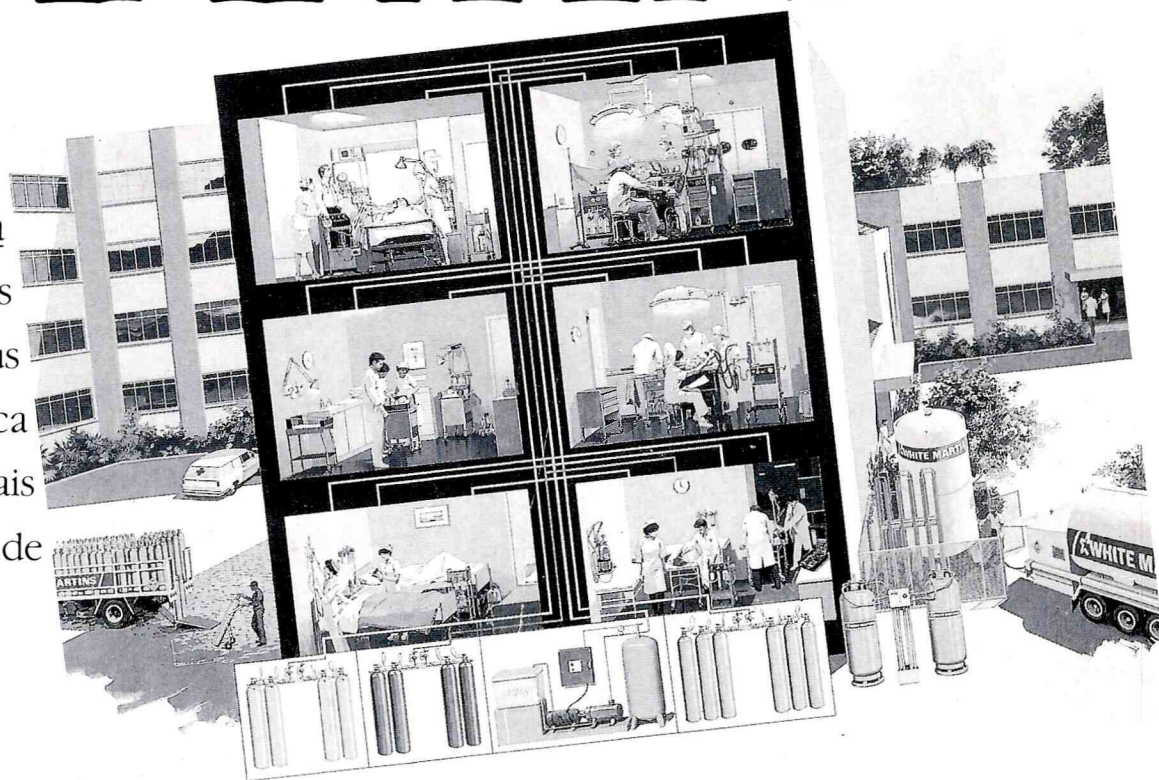
DISPOSIÇÕES GERAIS

ARTIGO 34 – Os casos omissos neste regimento serão resolvidos pelo Editor e pelo Conselho Consultivo, ouvido, se necessário, o Conselho Executivo.

Agora, além dos gases medicinais, dos cilindros, dos tanques, das centrais de gases medicinais e vácuo medicinal, dos sistemas de distribuição e da frota

WHITE MARTINS.

própria, a White Martins também está produzindo equipamentos e acessórios hospitalares para seus gases. Isso significa mais segurança, mais qualidade, mais saúde para os hospitais.



PRODUZINDO SAÚDE.

Belém - Travessa Djalma Dutra, 381 - Telégrafo 66000 Belém PA - Telefone: (091) 241 1577 - Telex: 911900 • **Belo Horizonte** - Rua Cristiano França Teixeira Guimarães, 50 - CINCO (Centro Industrial de Contagem) - 32010 Contagem MG - Telefone: (031) 351 1388 - Telex: 316202 • **Campinas** - Av. Senador Antonio Lacerda Franco, 1381 - 13050 Campinas SP - Telefone: (0192) 47 3186 - Telex: 197075 - Fax: (0192) 47 8855 • **Porto Alegre** - Av. São Paulo, 722 - São Geraldo - 90230 Porto Alegre RS - Telefone: (0512) 32 9977 - Telex: 512019 • **Recife** - Rua dos

Coelhos, 219 - Boavista - 50070 Recife PE - Telefones: (081) 421 3019 / 421 4070 - Telex: 813015 / 813016 • **Ribeirão Preto** - Av. Castelo Branco, 1516 - Lagoinha - 14095 Ribeirão Preto SP - Telefone: (016) 627 0010 - Telex: 166719 • **Rio de Janeiro** - Rua Prefeito Olímpio de Melo, 1581 - Benfica - 20930 Rio de Janeiro RJ - Telefone: (021) 264 2332 - Telex: 2131710 • **Salvador** - Rodovia BR-324, Km 5 - Pirajá - 40550 Salvador BA - Telefone: (071) 392 1755 - Telex: 712324 • **São Paulo** - Rua Raul Pompéia, 144 - Água Branca - 05025 São Paulo SP - Telefone: (011) 262 6966 - Telex: 1182094 - Fax: (011) 62 9989