

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

IVÂNIO ALVES PEREIRA

NÍVEIS DE PROLACTINA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.



0.293.658-2

UFSC-BU

FLORIANÓPOLIS
1998



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia vinte e sete de março de mil novecentos e noventa e oito, às quinze horas e trinta minutos, no Anfiteatro do Hospital Universitário da UFSC, o aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas – **IVÂNIO ALVES PEREIRA**, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "**NÍVEIS DE PROLACTINA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME

CONCEITO

Prof. Gabriel Israel Filho

A

Prof. Rosa Maria Rodrigues Pereira

Rosa Pereira - A

Prof. Marcelino Osmar Vieira

A

Prof. Jaime Baião

A

CONCEITO FINAL:

A

A

Florianópolis, 27 de março de 1998.

Presidente da Comissão Examinadora





Universidade Federal de Santa Catarina
 Centro de Ciências da Saúde
 Mestrado em Ciências Médicas

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATA: IVÂNIO ALVES PEREIRA

A partir das quinze horas e trinta minutos do dia vinte e sete de março de mil novecentos e noventa e oito, no Anfiteatro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Gabriel Israel Filho, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Marcelino Osmar Vieira, Jaime Baião e Lúcio José Botelho como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo Dr. **IVÂNIO ALVES PEREIRA**, intitulada "**NÍVEIS DE PROLACTINA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo *A.P.R.E.X.A.D.* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

NOME:	ASSINATURA	CONCEITO
Prof. Gabriel Israel Filho		A
Prof. Rosa Maria Rodrigues Pereira.....		A
Profa. Marcelino Osmar Vieira		A
Prof. Jaime Baião		A
CONCEITO FINAL:	A	

Florianópolis, 27 de março de 1998.

Prof. Gabriel Israel Filho

Presidente da Comissão Examinadora



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

IVÂNIO ALVES PEREIRA

***NÍVEIS DE PROLACTINA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Israel Filho

Florianópolis
1998

Aos meus pais Ivan e Marlene,
a minha esposa Benilde e as minhas
filhas Marina e Júlia.

Até que uma cura para os muitos tipos de artrite seja encontrada ou até que terapias mais efetivas sejam estabelecidas para impedir lesão articular e incapacidade física, pacientes continuarão a sofrer problemas sociais e econômicos que afetarão suas vidas.

Bons clínicos podem ter um impacto nas conseqüências sociais e econômicas das doenças reumáticas, se eles souberem tudo que for possível sobre elas, e se eles aplicarem o que eles aprendem na sua prática diária.

Eric S. Schned
James L. Reine

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gabriel Israel Filho, pela sua orientação, permanente disponibilidade e explícita ansiedade com a realização deste estudo.

À bioquímica chefe do setor de imunologia do laboratório Santa Luzia, Maria da Graça Alves da S. Fagundes, pela realização da dosagem da prolactina e orientações nas técnicas laboratoriais.

Ao patologista clínico Dr. João Nilson Zunino pelo apoio e incentivo para a realização deste estudo.

À Dra. Maria Amazile Ferreira Toscano, reumatologista da policlínica do SUS, pela amizade, grande incentivo e por ter referido seus pacientes para o estudo.

À enfermeira Rita de Cássia Bruno Sandoval e ao técnico de laboratório Miguel Saturnino da Silva, pelo auxílio na coleta e manuseio dos soros.

À Profª Dra. Sílvia Modesto Nassar, professora adjunta da disciplina de bioestatística da UFSC, pela sua ajuda na análise estatística realizada nesta dissertação, e sua presteza incansável.

Ao Prof. Dr. Waldomiro Dantas e demais professores do curso de mestrado em medicina interna, pela excelente qualidade de ensino recebido durante o curso e pela oportunidade.

Aos funcionários do laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, pela realização de exames laboratoriais do referido estudo.

Aos professores de reumatologia da UFSC Dr. Jaime Baião e Dr. Udson Piazza, pela amizade e incentivo na realização deste estudo.

À Dra. Adriana Zimmermann reumatologista do Hospital Universitário pela amizade e incentivo deste estudo.

À Sra. Tânia Regina Tavares, secretária do curso de mestrado, pela eficiência, competência, presteza e carinho com que lida com os mestrandos.

As companheiras do curso de mestrado Bernadete, Heloísa, Liana e Maria Léa pela colaboração na fase inicial de idealização desta dissertação e pelo convívio e cooperação mútua durante o curso.

SUMÁRIO

Agradecimentos

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1	Histórico da artrite reumatóide.....	4
2.2	Epidemiologia da artrite reumatóide.....	6
2.3	Patogênese da artrite reumatóide.....	7
2.4	Aspectos clínicos da artrite reumatóide.....	19
2.5	Tratamento da artrite reumatóide.....	28
2.6	Sistema neuro-endócrino e resposta imune.....	31
3	OBJETIVOS.....	41
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
4.1	Desenho do estudo.....	42
4.2	Casuística.....	42
4.3	Métodos.....	44
4.4	Análise estatística.....	46
5	RESULTADOS.....	47
6	DISCUSSÃO.....	62
7	CONCLUSÕES.....	71
8	ANEXOS.....	72
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

- HLA - Antígenos leucocitários humanos (antígenos de histocompatibilidade).
- Clq, Clr - Componentes do sistema de complemento.
- TNF - Fator de necrose tumoral.
- GH - Hormônio do crescimento.
- TSH - Hormônio estimulador da tireóide.
- ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico.
- Kda - Kilodáltons.
- TRH - Hormônio liberador de tireotrofina.
- et al. - e outros.
- v. - volume.
- p. - página.
- ed. - edição.
- OA. - osteoartrite.
- vs. - versus
- PCR - proteína C reativa.
- cont. - contagem.
- art. - articulações.
- cauc. - caucasóide.
- negr. - negróide.
- IL - interleucina.
- TNF - fator de necrose tumoral.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Distribuição por idade média, raça e sexo dos pacientes dos grupos I e II	48
TABELA 2	Distribuição por idade média dos pacientes do grupo II em relação ao diagnóstico.....	48
TABELA 3	Características clínicas dos pacientes com artrite reumatóide (Grupo I).....	49
TABELA 4	Indicadores clínicos de atividade da doença nos pacientes com artrite reumatóide	50
TABELA 5	Manifestações extra-articulares nos pacientes com artrite reumatóide	51
TABELA 6	Formas de tratamento nos pacientes com artrite reumatóide	52

TABELA 7	Alterações laboratoriais nos pacientes com artrite reumatóide	53
TABELA 8	Níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina e grupo controle	56
TABELA 9	Níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide sem uso de cloroquina e grupo controle	56
TABELA 10	Correlação dos níveis de prolactina com parâmetros clínicos de atividade da doença	58
TABELA 11	Correlação dos níveis de prolactina com parâmetros laborato- riais de atividade da artrite reumatóide	60

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 Níveis de prolactina no grupo I em relação ao uso de cloroquina	54
GRÁFICO 2 Níveis de prolactina no grupo II em relação ao diagnóstico	55
GRÁFICO 3 Níveis de prolactina nos grupos I e II	55
GRÁFICO 4 Níveis de prolactina no grupo I em relação a faixa etária	57
GRÁFICO 5 Prolactina versus contagem de articulações sensíveis	59
GRÁFICO 6 Prolactina versus contagem de articulações com edema	59
GRÁFICO 7 Correlação prolactina versus PCR	61

RESUMO

PEREIRA, I.A. Níveis de Prolactina em pacientes com artrite reumatóide.
Florianópolis, 1998. 129p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO: Estudos recentes indicam que hormônios da hipófise possuem um papel importante na imunorregulação. Dentre estes hormônios, prolactina pode induzir proliferação de células T e produção de citocinas. Disfunção hormonal envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e secreção de prolactina tem sido encontrada na artrite reumatóide, com um desequilíbrio entre a prolactina imunoestimuladora e o cortisol imunossupressor. Níveis de prolactina basal em pacientes com artrite reumatóide tem sido controversos, com alguns estudos mostrando níveis normais e outros elevados. Se prolactina estiver associada com artrite reumatóide e com atividade da doença poderá ter implicações terapêuticas.

OBJETIVOS: Estudar os níveis de prolactina basal e avaliar se os níveis séricos estão associados com avaliações clínicas e laboratoriais de atividade da doença em pacientes com artrite reumatóide.

PACIENTES E MÉTODOS: Níveis séricos de prolactina basal foram mensurados em 35 pacientes com artrite reumatóide do sexo feminino e 35 pacientes controles portadoras de osteoartrite ou fibromialgia com sexo e faixa etária similar. Além disso, uma correlação dos níveis de prolactina com variáveis clínicas e laboratoriais de atividade da doença, foram investigados. Nenhum dos pacientes estavam usando preparações com estrogênio ou drogas dopaminérgicas. Todos os pacientes com artrite reumatóide tinham doença ativa, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia.

RESULTADOS: O valor médio dos níveis de prolactina sérica basal nos pacientes com artrite reumatóide (7,8 +/- 9,0 ng/ml) não foram diferentes do grupo controle (10,5 +/- 4,2 ng/ml, p= 0,10). Níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide foram menores naqueles em uso de cloroquina, em relação aos que não estavam em uso de cloroquina, embora sem diferença significativa (p= 0,08). Correlação dos níveis de prolactina foram encontradas apenas com a contagem do número de articulações sensíveis (r= 0,37, p= 0,02) e com edema (r= 0,41, p= 0,01), e no subgrupo sem uso de cloroquina, níveis de prolactina correlacionaram com os níveis de proteína C reativa (r= 0,37, p= 0,05).

CONCLUSÕES: Nossos resultados mostram que níveis de prolactina não estão elevados nas pacientes com artrite reumatóide, e os níveis de prolactina não estão associados com atividade da doença.

SUMMARY

PEREIRA, I.A. Prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis.
Florianópolis, 1998. 129p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina.

BACKGROUND: Recent studies indicates that pituitary hormones play an important role in immunoregulation. Prolactin can induce T-cell and production of cytokines. Hormones dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and of prolactin secretion has been found in rheumatoid arthritis, with a disbalance between immunostimulatory prolactin and immunosuppressive cortisol hormones. Basal prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis have been controversial. Some studies have shown increased serum prolactin levels and other studies found normal levels. If prolactin is associated with rheumatoid arthritis and with disease activity, this might have therapeutic implications.

OBJECTIVE: To study prolactin levels and to assess if increased serum prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis correlates with clinical and laboratory assessments of disease activity.

PATIENTS AND METHODS: Basal prolactin levels were measured in 35 women with rheumatoid arthritis and 35 patients in a control group with osteoarthritis or fibromyalgia with a age and sex matched. Moreover, a correlation between levels of prolactin with clinical and laboratory parameters of disease activity was studied. None was taking estrogen preparation or dopaminergic drugs. All patients with rheumatoid arthritis had, active disease according to the American college rheumatology criteria.

RESULTS: The mean basal prolactin concentrations in rheumatoid arthritis (7,8 +/- 9,0 ng/ml) were not significantly different to those of control group (10,5 +/- 4,2 ng/ml, p= 0,10). Prolactin levels were lower in patients with rheumatoid arthritis using chloroquine but did not reach statistical significance (p= 0,08). In patients with rheumatoid arthritis, serum levels of prolactin correlated with the tender joint count (r= 0,37, p= 0,02) and the swollen joint count (r= 0,41, p= 0,01). We found correlation between prolactin levels and C reactive protein levels among patients with rheumatoid arthritis using chloroquine(r= 0,37, p= 0,05).

CONCLUSION: Our results show that female with rheumatoid arthritis have normal serum levels of basal prolactin, and prolactin levels is not associated with disease activity.

1 - INTRODUÇÃO

Evidências clínicas e experimentais indicam que hormônios são capazes de modular a resposta imune, e subsequentemente influenciam no curso das doenças auto-imunes (JARA et al., 1991). Entre as doenças reumáticas auto-imunes, artrite reumatóide se destaca pelo importante papel hormonal. Fatores tais como a maior susceptibilidade no sexo feminino à artrite reumatóide, a influência na atividade da doença pela gestação, a influência do uso de contraceptivos orais, e a atividade da doença que pode flutuar durante diferentes fases do ciclo menstrual, corroboram o papel dos hormônios no curso desta doença. (KAY e WINGRAVE 1983; LAFMAN et al., 1983; JORGENSEN et al., 1996, WILDER, 1996).

O hormônio prolactina tem importantes propriedades imunoreguladoras e supõe-se que o mesmo contribui para a patogênese e expressão de doenças auto-imunes (JARA et al., 1991). A prolactina é co-mitogênica em linfócitos humanos, e em linfócitos de camundongos induz a formação de receptores de superfície de interleucina-2 e estimula a produção de anticorpos (MUKHERJEE et al., 1990, GUTIERREZ et al., 1993).

Hiperprolactinemia sérica basal tem sido descrito em doenças reumáticas, que incluem pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren primária, síndrome de Reiter e subgrupos de pacientes com artrite reumatóide juvenil (LAVALLE et al., 1987; FOLOMEEV et al., 1990; JARA et al., 1991; MCMURRAY et al., 1992; JARA et al., 1992; ANAYA et al., 1994; JARA et al., 1995).

Tratamento com bromocriptina, uma droga agonista dopaminérgica que suprime a secreção de prolactina, mostrou melhora das manifestações clínicas em pacientes com artrite psoriática (WEBER e FREY 1986, BUSKILA et al., 1991), iridociclite (HEDNER e BYNKE, 1985), oftalmopatia da doença de Graves (KOLODZIES-MACIEJEWSKA e RETERSKI, 1985) lúpus eritematoso sistêmico (NEMEGYEI et al., 1996) e síndrome de Reiter (BRAVO et al., 1992).

Ambos níveis de prolactina séricos basais normais e elevados foram descritos em pacientes com artrite reumatóide, assim como aumento da prolactina apenas após estímulo com TRH. (BERCZI et al., 1987 b; NAGY et al., 1991, JARA-QUEZADA et al., 1991; JORGENSEN et al., 1993; JORGENSEN e SANY, 1994; FOLOMEEV et al., 1990, GUDBJÖRNSSON et al., 1996).

Chikansa e colaboradores (1993), mostraram que pacientes com artrite reumatóide tem níveis séricos de prolactina significativamente elevados. Eles sugeriram que a perpetuação da inflamação na artrite reumatóide pode, em parte, ser devido a um desequilíbrio entre os fatores antiinflamatórios do cortisol e pró-inflamatórios da prolactina.

Contrário aos dados de Chikansa (1993) e de Mateo (1995), que também encontraram níveis elevados de prolactina em artrite reumatóide, Templ e

colaboradores (1996), e Eijsbours e colaboradores (1996) encontraram níveis de prolactina basal normais, assim como resposta similar da prolactina ao TRH quando comparado com controles saudáveis.

Do ponto de vista terapêutico, os estudos com o uso de bromocriptine em artrite reumatóide são escassos, com um estudo mostrando ausência de efeito aditivo significativo associando esta droga à ciclosporina, quando comparado com ciclosporina isoladamente (DOUGADOS et al., 1988).

Estudo recente do uso de bromocriptine em pacientes com artrite reumatóide induziu diminuição significativa da resposta imune in vitro, com uma diminuição da resposta de células mononucleares a mitógenos e a antígenos e queda significativa na produção in vitro do óxido nítrico e poliaminas, os quais são importantes para as respostas proliferativas das células linfóides (FIGUEROA et al., 1996).

O significado da prolactina na artrite reumatóide é ainda controverso, com resultados discordantes. Se forem definidos níveis de prolactina aumentados na artrite reumatóide, isto poderá ter implicações terapêuticas importantes nesta doença, que permanece a forma mais importante de artrite vista na prática reumatológica no mundo desenvolvido (SILMAN e HOCHBERG, 1993). Com estas considerações contribuiremos no esclarecimento da participação da prolactina na artrite reumatóide, comparando nossos dados com resultados obtidos em pesquisas prévias.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - HISTÓRICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

Durante os últimos anos, estudos de esqueletos antigos tem indicado que artrite reumatóide pode ter existido há longa data. Alterações em esqueletos neolíticos sugestíveis de artrite reumatóide foram encontrados em Gotland na Suécia (LEDEN e PERSSON, 1988), assim como em esqueletos de índios no Alabama datados de 3000 a 5000 anos atrás (ROTHSCHILD et al., 1988).

Foi sugerido que como a sífilis, a artrite reumatóide pode ter cruzado o oceano Atlântico após 1492 (ROTHSCHILD e WOODS, 1990). Esta possibilidade não é apenas de interesse histórico, mas também epidemiológico desde que sugere a possibilidade de um fator ambiental na etiologia da artrite reumatóide .

Pinturas flamíngas datadas de 1400 a 1700, que mostram detalhes anatômicos, sugerem a existência, naquela época, de pessoas com artrite reumatóide (DEQUEKER, 1977; APPELBOOM et al., 1981).

É possível que a artrite reumatóide tenha sido reconhecida em 1676 por Sydenham, que descreveu uma doença articular caracterizada por cronicidade e deformidades (SHORT, 1974).

A primeira descrição convincente de artrite reumatóide foi publicada em 1800 por Landré-Beauvais, quando ele chamou a doença de “la goutte asthenique primitive” (SNORRASON, 1952). De acordo com Landré-Beauvais a nova doença era mais comum em mulheres e pessoas astênicas, ao contrário da gota, e causava inicialmente uma poliartrite que poderia levar a deformidades e incapacidade severa, o que também diferia dos quadros iniciais de monoartrites na gota.

Relatos não médicos incluem a descrição em 1696 de uma paciente chamada Sevine que descreveu sua própria doença articular, a qual demonstrava aspectos sugestíveis de artrite reumatóide e preenchia antigos critérios de artrite reumatóide da associação americana de reumatologia (TAMISIER et al., 1987).

O imperador bizantino Constantino IX, que faleceu em 1055, estava severamente incapacitado por uma doença poliarticular, que lembrava artrite reumatóide (CAUGHEY, 1974).

O termo artrite reumatóide foi inicialmente utilizado em 1859 por Garrod. Na ocasião descrevia além dos pacientes com poliartrite inflamatória, também os pacientes com osteoartrite poliarticular. Em 1922 o termo passou a ser restrito aos pacientes com poliartrite inflamatória e em 1972 e 1987 os pacientes com espondiloartropatia soronegativa foram excluídos do termo (ARNET et al., 1988).

2.2 - EPIDEMIOLOGIA DA ARTRITE REUMATÓIDE

Artrite reumatóide é uma doença comum afetando todos os grupos raciais, em todas as partes do mundo, porém com ocorrência variável. Nos Estados Unidos, Canadá e alguns países Europeus a incidência anual é de aproximadamente 0,1 a 0,2/1000 em homens e 0,2 a 0,4/1000 em mulheres. A prevalência é em torno de 0,5 a 1% em adultos caucasianos, quando restringimos o diagnóstico aos pacientes com fator reumatóide positivo ou alterações erosivas à radiografia (SILMAN e HOCHBERG, 1993).

A incidência da artrite reumatóide é duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens, sendo as maiores diferenças abaixo dos 50 anos (LINOS et al., 1980).

A artrite reumatóide é uma doença multifatorial em que possivelmente componentes genéticos interagem com fatores ambientais para causar a doença.

Os pacientes com artrite reumatóide são capazes de identificar a doença em um de seus familiares mais frequentemente do que aqueles sem artrite reumatóide. Porém, o padrão de herança, não é autossômico dominante nem autossômico recessivo (WINCHESTER, 1992).

Fatores fortemente associados com artrite reumatóide incluem a presença de uma sequência de aminoácidos nos códons 67 a 74 do genes HLA-DRB1, a qual não é necessária, nem suficiente para desenvolver a doença (WORDSWORTH e BELL, 1991). Esta sequência de aminoácidos no gene HLA-DRB1 é encontrada em certos

subtipos de HLA-DR4, HLA-DR1 e HLA-DW 16. Monozigotos para HLA-DR4 ou para o epitopo compartilhado nos genes HLA-DRB1 parecem ter predisposição para soropositividade do fator reumatóide e doença mais severa (OLSEN et al., 1988).

Jawaheer e colaboradores (1994) demonstrou que gêmeos monozigotos, homozigotos para o gene DRB1 tiveram um risco relativo cinco vezes maior de artrite reumatóide, reforçando a participação genética na susceptibilidade da doença.

2.3 - PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATÓIDE

O conceito atual é que inflamação e destruição tecidual na membrana sinovial reumatóide resultam de interações celulares complexas. Estes eventos iniciam-se pela interação entre as células apresentadoras de antígenos e as células CD4. Células dendríticas, macrófagos, linfócitos B, fibroblastos e condrócitos funcionam como células apresentadoras de antígenos (THOMAS e LIPSKY, 1996). Estas células apresentadoras de antígenos dispõem na sua superfície complexos de moléculas do complexo HLA classe II associados a peptídeos de antígenos que vão ligar-se a receptores específicos nas células T. A partir da ligação aos receptores das células T, a ativação de macrófagos inicia-se, com secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 e TNF-alfa. Estas citocinas então estimulam fibroblastos sinoviais e condrócitos, na cartilagem articular, a secretar enzimas que degradam proteoglicanos e colágeno, levando à destruição tecidual.

O papel e a importância da célula apresentadora do antígeno no início e na perpetuação da sinovite reumatóide ainda permanece uma área de controvérsia na literatura.

Embora atribua-se que antígenos exógenos desconhecidos, talvez derivados de agentes infecciosos, devam ser responsáveis por induzir a doença, não existem até hoje evidências que demonstrem a presença de proteínas ou RNA mensageiro para qualquer agente infeccioso na sinovite reumatóide (GRAY et al., 1994; KRAUSE et al., 1996; GASTON, 1998).

A associação da artrite reumatóide com alelos HLA-DR4/1 tem sugerido a importância possível da apresentação de um peptídeo artritogênico comum às células T, como um evento inicial na artrite reumatóide. Esta idéia pode também sugerir que um peptídeo derivado do alelo HLA-DR4/1, talvez o LLEQKRAA “epitopo compartilhado”, seja inicialmente apresentado pela célula apresentadora do antígeno às células T, como um auto-antígeno (FIRESTEIN, 1996). Durante a programação tímica, este epitopo compartilhado poderia funcionar para positivamente selecionar algumas células T que migram para a periferia, as quais em uma hipótese de mimetismo molecular, tardiamente na vida, poderiam ser ativadas por antígenos de reação cruzada que dispõe os mesmos epitopos, levando a inflamação (ALBANI e CARSON, 1996). Desde que múltiplos agentes infecciosos possuem peptídeos com capacidade de reação cruzada, este mecanismo permitiria a reativação da artrite reumatóide por organismos comuns. Alternativamente, o epitopo compartilhado poderia aumentar o risco para artrite reumatóide por impedir a apresentação de um epitopo protetor, mais do que por apresentar um epitopo indutor da doença (FOX, 1997).

Embora as manifestações clínicas da artrite reumatóide não possam ser atribuídas a um agente infeccioso transmissível que replique nas articulações, agentes infecciosos podem potencialmente contribuir para o desenvolvimento ou perpetuação da artrite reumatóide por mecanismos outros do que infecção direta e destruição tecidual. Estes outros mecanismos possíveis induzidos pelo agente infeccioso incluem transformação das células por vírus, deposição de imunocomplexos nas articulações e indução de auto-imunidade por um mecanismo de mimetismo molecular (ALBANI e CARSON, 1996).

Os retrovírus integram-se dentro do ácido nucleico das células do hospedeiro, e alteram a expressão dos genes celulares na ausência de citotoxicidade. Genes retrovirais são transmitidos juntos com genes dos hospedeiros durante a mitose, podendo persistir durante toda a vida do hospedeiro e, inclusive, podendo ser transmitido aos descendentes.

Camundongos que expressam genes do vírus da leucemia de célula T humana (HTLV-1) por engenharia genética, desenvolvem uma artrite crônica que relembra artrite reumatóide em humanos (IWAKURA et al., 1995).

Camundongos que hiperexpressam genes para a citocina pró-inflamatória TNF-alfa, também desenvolvem inflamação. A relação pode ser explicada pela capacidade destes transgenes retrovirais induzirem a produção de TNF-alfa anormalmente (KEFFLER et al., 1991).

Alguns grupos tem tentado detectar HTLV-I, HTLV-II e HIV usando reação em cadeia da polimerase nos pacientes com artrite reumatóide, síndrome de Felty, lupus eritematoso sistêmico ou doenças auto-imunes relacionadas. Embora uma minoria dos pacientes tenha mostrado respostas sorológicas ao HTLV-I, nenhum

dos retrovírus marcados foram encontrados (BAILER et al., 1994; NELSON et al., 1994).

Um estudo de reação em cadeia da polimerase mostrou que células isoladas da saliva, mas não do sangue, de pacientes com artrite reumatóide foram mais frequentemente infectadas com o vírus *Epstein-baar* e *Herpes* vírus 6 humano (TSAI et al., 1995).

Bactérias tem sido evocadas na etiologia da artrite reumatóide baseado em diferentes linhas de evidência, incluindo a eficácia de alguns agentes antimicrobianos na artrite reumatóide, alterações na flora intestinal e detecção de respostas imune humoral ou celular contra certas bactérias em pacientes com artrite reumatóide (KLOPPENBURG et al., 1994; TILLEY et al., 1995). Em um estudo, títulos elevados de anticorpos contra *Proteus mirabilis* foram encontrados nos pacientes com artrite reumatóide comparado com controles. Neste estudo, mimetismo molecular foi sugerido possuir um papel patogênico (SENIOR et al., 1995).

Apesar destes estudos descritos, não há evidência de que qualquer agente infeccioso específico cause artrite reumatóide.

Inflamação na membrana sinovial reumatóide é geralmente acompanhada pelo aumento e proliferação de células imunocompetentes. Inflamação é também suportada pela capacidade dos fibroblastos sinoviais e macrófagos sinoviais em produzir componentes do complemento tais como C1r liberado pelos fibroblastos e C1q liberados pelos macrófagos. (BREITNER et al., 1995)

Interações celulares e moleculares na membrana sinovial reumatóide são mantidos e modulados por citocinas. Evidências convincentes têm mostrado que a

rede de citocinas na membrana sinovial reumatóide é diferente dos padrões encontrados em outras doenças auto-imunes. Citocinas pró-inflamatórias derivadas de fibroblastos e macrófagos tais como IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 e interferon-alfa estão presentes em grande quantidade em tecidos e líquidos sinoviais. Em contraste, citocinas típicas derivadas dos linfócitos, tais como IL- 2, IL-4, assim como gama-interferon e TNF-beta, podem ser detectados apenas em pequena quantidade (FIRESTEIN et al., 1990; WESTACOTT et al., 1990; BRENNAN et al., 1991).

Interleucina-1 é uma das moléculas pró-inflamatórias chave na membrana sinovial reumatóide. IL-1 é principalmente produzida por macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. A sua principal função na patofisiologia da artrite reumatóide é o estímulo de sinoviócitos fibroblastos simile, que produzem enzimas que degradam a cartilagem como colagenase e estromelina (MULLER-LADNER , 1996).

Um relato indicou que a IL-1 suprime a produção dos componentes da matrix sinovial, assim como também suprime a produção de componentes da matrix cartilaginosa (BATHON et al., 1994).

Células mononucleares do sangue periférico e líquido sinovial de humanos sem artrite reumatóide não expressam quantidades significantes de IL-1 alfa ou IL-1 beta. Ao contrário, monócitos de pacientes com artrite reumatóide ativa produzem ambas as citocinas, com IL-1 alfa, correlacionando com a velocidade de hemossedimentação e IL-1 beta com o número de articulações sensíveis (CHIKANSA et al., 1995 a). Assim, o bloqueio de IL-1 parece uma forma lógica para reduzir tanto a degradação da cartilagem como a inflamação.

Existe um inibidor natural de IL-1 no tecido sinovial, denominado antagonista do receptor da IL-1. Este antagonista do receptor da IL-1 liga-se competitivamente ao receptor da IL-1 sem atividade intrínseca. Este antagonista do receptor da IL-1 é principalmente produzido por macrófagos e fibroblastos e o último sintetiza duas isoformas diferentes.

Na membrana sinovial normal, o antagonista do receptor da IL-1 é co-produzido com IL-1 em uma relação balanceada, enquanto na membrana sinovial reumatóide existe um desequilíbrio relativo à IL-1 (CHIKANSA et al, 1995 b).

Chikanza e colaboradores (1995 b), mostraram que pacientes com artrite reumatóide tem um aumento de aproximadamente 3 vezes na relação da IL-1 beta com o antagonista do receptor da IL-1, comparado com pacientes com osteomielite, e têm um aumento de cinquenta vezes na relação quando comparado com os pacientes com osteoartrite. Outros investigadores demonstraram que a relação da IL-1 beta com o antagonista do receptor da IL-1 nas células mononucleares periféricas foi maior nos pacientes com artrite reumatóide ativa quando comparada a pacientes com artrite reumatóide em remissão (SHINGU et al., 1995).

A regulação da IL-1 e do antagonista do receptor da IL-1 incluem citocinas inibidoras tais como, IL-4 e IL-10 (CHOMARAT et al., 1995).

Existe um efeito inibidor do antagonista do receptor da IL-1 que pode inibir a degradação dos proteoglicanos conforme demonstrado em um modelo de artrite induzida por antígenos (ARNER et al., 1995).

Aureotiomalato de sódio, mas nenhuma das outras drogas anti-reumáticas modificadoras da doença, aumenta a produção do antagonista do receptor da IL-1 (SHINGU et al., 1995).

A produção de IL-1 por monócitos pode ser diminuída após uma dose inicial de methotrexate, mas não a longo prazo (BARRERA et al., 1994).

A segunda citocina pró-inflamatória e seu receptor que as pesquisas têm atualmente focalizado é o TNF-alfa. TNF-alfa tem propriedades similares a IL-1 e é produzido pela maior parte das células presentes na membrana sinovial reumatóide, incluindo os fibroblastos, macrófagos, células endoteliais e linfócitos. O TNF-alfa é artritogênico em animais, e a presença de ambos RNA mensageiro e proteína fortemente expressos na membrana sinovial reumatóide, sugere que o TNF-alfa contribui para inflamação na artrite reumatóide humana (AREND e DAYER, 1995; BRENNAN et al., 1992).

TNF-alfa coopera com a IL-1 na inflamação e um relato recente demonstrou o impacto do receptor da IL-1 em um modelo de camundongo transgênico TNF-alfa. Neste estudo o uso de um anticorpo contra o receptor de IL-1 diminuiu os níveis séricos de TNF e reduziu a artrite (PROBERT et al., 1995).

Muitos ensaios clínicos estão atualmente examinando o impacto do bloqueio do TNF-alfa na intensidade da artrite reumatóide (MAINI et al., 1994).

Dados recentes indicam que a aplicação de anticorpos contra TNF-alfa é seguro e eficaz para melhorar o curso da doença pelo menos por um período de seguimento de 8 semanas (RANKIN et al., 1995).

Recentemente também se demonstrou a presença de receptores de TNF-alfa na membrana sinovial reumatóide e na membrana sinovial de pacientes com osteoartrite (BRENNAN et al., 1995).

A citocina pró-inflamatória IL-6 tem sido relatada como um indicador confiável de atividade da doença na artrite reumatóide, particularmente nos estágios de baixa atividade clínica (DASGUPTA et al., 1992; VAN LEEWEN et al., 1995).

A produção de IL-6 pode ser diminuída por diferentes tipos de drogas. Aureotiomalato de sódio reduz a quantidade de IL-6 liberada dos monócitos do sangue periférico (CRILLY et al., 1994). O imunossupressor ciclosporina também é capaz de diminuir os níveis séricos de IL-6 em pacientes com artrite reumatóide (CRILLY et al., 1995).

Interações moleculares e celulares na membrana sinovial reumatóide são também reguladas por citocinas inibidoras. IL-10, que inicialmente foi detectada nas células T e é também produzida por macrófagos e monócitos, exerce vários efeitos antiinflamatórios e efeitos imunomoduladores (HOWARD e O'GARRA, 1992). IL-10 mostra um padrão de inibição diferente daquele de outra citocina inibidora, a IL-4. Embora estas citocinas igualmente suprimam a liberação de IL-1 beta, por células mononucleares do líquido sinovial, apenas a IL-10 é capaz de inibir a produção de TNF-alfa e a IL-4 aumenta a quantidade do antagonista do receptor de IL-1 (LLORENTE et al., 1994; HART et al., 1995).

A união dos fibroblastos sinoviais à cartilagem e ao osso é um dos passos cruciais na patogênese da artrite reumatóide e, especificamente, distingue a artrite reumatóide destrutiva de outras artrites.

Existe um número crescente de moléculas de adesão na artrite reumatóide, as quais poderão ter um importante potencial terapêutico. Além disso, alguns relatos mostram que certas moléculas de adesão estão ligadas a atividade da doença na artrite reumatóide (KUROHORI et al., 1995).

Mediadores ativos da invasão do tecido sinovial dentro da cartilagem adjacente e osso são membros da crescente família das metaloproteinases da matrix. No total 13 famílias de metaloproteinases são conhecidas e elas são capazes de degradar virtualmente todos os componentes da cartilagem, osso e matrix do tecido conectivo. As três principais subfamílias das metaloproteinases são colagenases, estromelisinases e gelatinases. Em cultura, fibroblastos da membrana sinovial reumatóide estimuladas por citocinas, liberam quantidades consideráveis de estromelisina e colagenase (TETLOW, 1995).

Devido ao seu envolvimento na destruição articular, inibidores de metaloproteinases da matrix têm continuado a atrair a atenção de investigadores. Porém, problemas específicos no desenvolvimento e testes de novos inibidores das metaloproteinases têm sido frequentes (VINCENTI et al., 1994).

Catepsinas são famílias de enzimas proteolíticas que estão envolvidas na degradação da cartilagem. Contudo, sua contribuição para a destruição articular não é específica para artrite reumatóide. Na osteoartrite, quantidades consideráveis de RNA mensageiro de catepsinas D e L, assim como colagenase podem também ser encontradas (KEYSZER et al., 1995).

Podemos dizer que o tipo agressivo e invasivo de destruição articular na artrite reumatóide resulta de diferentes interações moleculares e celulares na membrana sinovial. Comparado com osteoartrite, apenas na artrite reumatóide existe a combinação da união, via moléculas de adesão e enzimas degradadoras da cartilagem.

Degradação da cartilagem na artrite reumatóide pode também ser aumentada por imunoglobulinas, já que foi mostrado que IgG é capaz de penetrar profundamente dentro da cartilagem (MANNIK e PERSON, 1994).

Enzimas proteolíticas menos conhecidas e estudadas são triptase, quimase e calpaína. Triptase e quimase são liberadas principalmente pelos mastócitos e presumivelmente ativam pró-estromelisina e pró-colagenase.

Embora a quantidade de mastócitos na membrana sinovial reumatóide é de apenas cerca de 2% , seu impacto pode ser maior, uma vez que triptase e quimase são descritos estarem associados com a perda da integridade da matrix e com edema na sinovial reumatóide (TETLOW, 1995).

Aproximadamente 70 a 80 por cento dos pacientes com artrite reumatóide tem antiglobulinas IgM dirigido contra a região Fc da IgG humana, o que se caracteriza como o fator reumatóide. A mensuração deste fator reumatóide é ainda o teste diagnóstico mais importante para artrite reumatóide, apesar de não ser específico para artrite reumatóide, sendo encontrado em quase todas as condições associadas com formação de imunocomplexos ou com hipergamaglobulinemia, tais como formas sistêmicas de auto-imunidade, doenças hepáticas, doenças linfoproliferativas e infecções crônicas (ALBANI e CARSON, 1997).

O fator reumatóide pode ter um papel ativo na patogênese da sinovite e das manifestações extra-articulares na artrite reumatóide, como tem sido mostrado pela correlação da soropositividade com um quadro clínico mais agressivo.

O fator reumatóide produzido em indivíduos normais, assim como o produzido em pacientes com doenças linfoproliferativas, são estruturalmente e

funcionalmente diferente daqueles com artrite reumatóide (ALBANI e CARSON, 1997).

O fator reumatóide nos pacientes com artrite reumatóide aumenta a apresentação de antígenos ligados à imunocomplexos, e pode crioprecipitar e induzir vasculite.

Alguns outros auto-anticorpos tem sido relatados na artrite reumatóide, mas nenhum é útil para o diagnóstico da doença. Entre estes, temos vários anticorpos antinucleares, anticorpos contra colágeno, anticorpos contra proteoglicanos, anticorpos contra ceratina e anticorpos contra antígeno perinuclear (RONNELID et al., 1994; AHO et al., 1994).

Não é surpreendente que pacientes com artrite reumatóide produzam uma variedade de auto-anticorpos contra componentes articulares, uma vez que o acúmulo perivascular de linfócitos e monócitos é um evento precoce na sinovite reumatóide.

O tamanho de um tecido ou órgão depende de um balanço entre a taxa de proliferação e morte celular. Todos os organismos multicelulares têm um processo altamente regulado de morte celular fisiológica comumente chamado apoptose (CARSON e TAN, 1995).

A formação óssea e cartilaginosa durante o desenvolvimento dos membros também requer apoptose. Apoptose também remove células com propriedade de crescimento alterados e impede a emergência de populações autônomas proliferantes.

No pannus reumatóide, a apoptose eventualmente falha para manter a anatomia normal da membrana sinovial, permitindo o acúmulo de fibroblastos e

macrófagos dentro da cartilagem articular. As vias bioquímicas que regulam a apoptose nas células dos tecidos conectivos não estão esclarecidas.

Em todos os tipos de células, a morte torna-se irreversível quando proteases intracelulares relacionadas com IL-1 destroem proteínas nucleares e citoplasmáticas essenciais. Apoptose possui um papel importante na prevenção da auto-imunidade, impedindo que linfócitos B auto-reativos possam apresentar auto-antígenos a linfócitos T (MOUNTZ et al., 1994).

Em resumo, a cronicidade e o potencial destrutivo são os aspectos característicos da resposta inflamatória na membrana sinovial típica da artrite reumatóide. O pensamento dominante tem proposto que um antígeno exógeno, comumente um organismo infeccioso, alcança a membrana sinovial e induz uma resposta imune crônica. Suporte para este modelo de doença tem surgido da descrição de componentes celulares das lesões inflamatórias, que são compostos de macrófagos, células T e células B. A observação de que moléculas HLA participam por ligar especificamente peptídeos antigênicos e apresentá-los a célula T, tem corroborado o conceito de uma doença ligada a antígenos.

A última década de pesquisa sobre a artrite reumatóide, tem sido dominada por um desvio de técnicas pré-moleculares para as técnicas moleculares. Um esforço importante tem sido feito para determinar quais citocinas e mediadores inflamatórios são produzidos no sítio da doença. Células residentes ou infiltradas nos tecidos secretam citocinas pró-inflamatórias in situ, que comumente tem um papel crítico em ampliar e manter a inflamação. O entendimento de que a migração de células inflamatórias dentro dos tecidos é um importante componente da doença está iniciando, especificamente após constatar-se que a adesão não apenas facilita a

infiltração tecidual, como também afeta a ativação celular, as interações intercelulares e as interações das células com a matrix (WEYLAND e GORONZY, 1997).

2.4 - ASPECTOS CLÍNICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória sistêmica caracterizada pela presença de artrite, e menos comumente acompanhada por outras manifestações extra-articulares, tais como: nódulos reumatóide, vasculite e serosite. A artrite é a característica da doença, e comporta-se como uma poliartrite crônica simétrica que afeta grandes e pequenas articulações, em particular, as articulações das mãos e pés, embora qualquer articulação possa ser acometida.

Sinais e sintomas de envolvimento sistêmico comumente ocorrem, podendo levar a perda de peso, febre, anemia e astenia intensa.

As consequências da doença podem ser importantes, uma vez que a inflamação articular persistente leva a destruição articular, deformidade, incapacidade funcional e aumento da mortalidade precoce (REILLY et al., 1990).

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e, apesar da utilidade do fator reumatóide no entendimento da patogênese, e no diagnóstico da doença, o fator reumatóide não é específico para a doença, nem essencial para o diagnóstico.

Os critérios clínicos para o diagnóstico da artrite reumatóide foram pela última vez revisados em 1987 e publicados em 1988 (ARNET et al.,1988) , e têm atualmente melhor definido a doença. Nestes critérios, a presença de quatro de sete critérios é suficiente para o diagnóstico. Estes critérios incluem a presença de rigidez matinal, artrite de 3 ou mais áreas articulares, artrite das articulações de mãos, artrite simétrica, nódulos reumatóides, fator reumatóide positivo, e alterações radiográficas. Os critérios de 1988 foram construídos usando dados de 262 pacientes com artrite reumatóide e 262 pacientes controles, e se mostraram melhores em relação a acurácia diagnóstica e ao custo, quando comparados com antigos critérios.

O início da artrite reumatóide geralmente é insidioso , sendo mais freqüente no inverno em algumas regiões do hemisfério norte (JACOBY et al.,1973).

O aparecimento do fator reumatóide pode preceder o aparecimento dos sintomas da artrite reumatóide. Fatores precipitantes do aparecimento da doença incluem traumas do tipo cirurgias, infecções, vacinas e problemas emocionais. Porém nenhum destes fatores têm uma relação causa e efeito bem estabelecida.

Os sintomas iniciais podem ser articulares ou sistêmicos, com queixas inespecíficas de fadiga, mal estar e dores músculo-esqueléticas difusas.

Embora o envolvimento articular inicial seja frequentemente simétrico, a apresentação assimétrica inicial pode ocorrer, sendo que nestes pacientes a simetria comumente ocorre na evolução. A razão para esta simetria do envolvimento articular pode estar relacionada a liberação de neuropeptídeos flogísticos nas terminações nervosas das articulações.

Rigidez matinal pode ser o primeiro sintoma, aparecendo antes da dor articular. Este sintoma relaciona-se provavelmente ao acúmulo de edema líquido dentro do tecido inflamado durante o sono (FUCHS E SERGENT, 1997).

Uma alteração precoce na artrite reumatóide é o desenvolvimento de atrofia muscular ao redor das articulações afetadas. Isto diminui a força e o paciente desenvolve fraqueza desproporcional a dor.

Um início agudo dos sintomas na artrite reumatóide ocorre menos comumente, com sintomas evoluindo em poucos dias. O diagnóstico da artrite reumatóide nestes casos de início agudo torna-se difícil, com outros diagnósticos a serem inicialmente excluídos.

Alguns padrões incomuns de início podem ocorrer, como a doença de Still do adulto, que tem sido publicada como uma entidade distinta, em que o quadro clínico relembra a forma de início sistêmico da artrite reumatóide juvenil. Nestes quadros ocorrem presença de febre intermitente diária, “rash” cutâneo evanescente, geralmente durante o período febril, serosite, cervicalgia, dor abdominal, linfonodomegalias e dor articular. Outro fator importante é a perda da extensão do punho com anquilose do carpo, que constitui um achado comum na evolução destes pacientes (FUCHS E SERGENT, 1997).

Um subgrupo descrito por Hench em 1941, conhecido como reumatismo palindrômico, caracteriza-se pelo início em surtos de monoartrite, que pioram em algumas horas, seguido por períodos intercríticos, como nos pacientes com gota. Em torno de 30 a 50% dos pacientes com esta forma de início desenvolverão artrite reumatóide, particularmente aqueles que apresentam o gene HLA-DR4 e o fator reumatóide positivo (HANNONEN et al., 1987).

Artrite reumatóide que se desenvolve em pacientes acima dos sessenta anos é frequentemente dominada por rigidez, dores em cintura dos membros, e edema das mãos, punhos e antebraços. Esta forma de início em pacientes idosos lembra os pacientes com polimialgia reumática, sendo que a presença do fator reumatóide ou nódulos subcutâneos são menos comuns.

O envolvimento articular na artrite reumatóide caracteriza-se por dor articular, rigidez, sensibilidade a palpação e edema articular. Edema simétrico das articulações metacarpo-falangianas, interfalangianas proximais e punhos, são típicos de artrite reumatóide. Cotovelos, ombros, articulações têmporo-mandibulares, coluna cervical, quadril e joelhos também são comumente afetados (MATTESON et al, 1998).

Nódulos subcutâneos geralmente estão presentes nos pacientes com artrite reumatóide que tenham testes positivos para o fator reumatóide, e raramente estão presentes nos pacientes soronegativos. Os nódulos refletem o nível de atividade da doença reumatóide e geralmente acompanham doença severa. Múltiplos nódulos disseminados podem ocorrer e, comumente, ocorrem em superfícies extensoras e áreas de pressão, incluindo os cotovelos, dedos, proeminências isquiais e sacrais, região occipital e tendão de Aquiles. Nódulos reumatóides podem regredir durante o tratamento com drogas anti-reumáticas modificadoras da doença, geralmente na medida em que o quadro articular melhora. Tratamento com methotrexate paradoxalmente pode resultar em um aparecimento ou aumento do número de nódulos, particularmente sobre os dedos, apesar da melhora na atividade global da doença (SEGAL et al., 1988; COMBE et al., 1993).

Anemia é uma ocorrência comum na artrite reumatóide e é multifatorial. A utilização de ferro está impedida, como refletido pelo ferro sérico

diminuído e concentrações séricas reduzidas de transferrina e como em outras formas de anemia de inflamação crônica, há uma síntese aumentada de ferritina, hemossiderina e retenção anormal de ferro das hemácias senescentes pelo sistema reticuloendotelial. Níveis de eritropoietina estão reduzidos e há uma responsabilidade menor da medula óssea em relação à eritropoietina (MATTESON et al, 1998).

A anemia na artrite reumatóide costuma ser normocrômica e normocítica, e exceto quando combinado com outros fatores causais, tais como perda de sangue, pobre nutrição, hemodiluição, infecções intercorrentes, anemia hemolítica auto-imune, ou supressão da medula óssea secundária ao uso de drogas, a severidade da anemia se correlaciona com a intensidade da atividade da artrite reumatóide.

O aumento do número de plaquetas é um achado frequente na artrite reumatóide ativa. O grau do aumento pode se correlacionar com o número de articulações envolvidas com sinovite ativa e pode estar associado com manifestações extra-articulares. O mecanismo do aumento do número de plaquetas é incerto, coagulação intravascular aumentada, com um aumento compensatório na produção plaquetária já foi sugerido (HERNANDEZ et al., 1975).

Trombocitopenia é rara na artrite reumatóide, exceto quando relacionada com tratamento por drogas ou na síndrome de Felty.

Eosinofilia acompanhando artrite reumatóide algumas vezes associa-se com manifestações extra-articulares, e tem sido relacionada com altos títulos de fator reumatóide, elevação de gamaglobulina, níveis de complemento sérico reduzidos e raramente complicações pulmonares (WINCHESTER et al., 1971).

Linfonodomegalia é frequente nos pacientes com artrite reumatóide ativa, e tende a regredir com a melhora da atividade da doença (MATTESON et al., 1998).

A incidência aumentada de neoplasias na artrite reumatóide, em particular neoplasias linfoproliferativas, não tem sido confirmada, mas síndrome de Sjögren concomitante, pode conferir um risco aumentado de linfoma (GOLDENBERG et al., 1971; LEWIS et al., 1976; KASSAN et al., 1978).

Síndrome de Felty caracteriza um subgrupo de pacientes com artrite reumatóide, que apresentam esplenomegalia e leucopenia. A incidência é maior nos pacientes com artrite reumatóide deformante, nodular, soropositiva e de longa evolução. A presença de úlceras de membros inferiores, hiperpigmentação e anticorpos antinucleares são comuns, e alguns pacientes não apresentam sinovite ativa durante o início da síndrome de Felty. A incidência de infecção bacteriana nestes pacientes com síndrome de Felty é aumentada e correlaciona-se com o grau de leucopenia, com a presença de úlceras cutâneas, com a dose de glicocorticóide, com a hipocomplementemia, e com os níveis elevados de imunocomplexos. Uma variante recentemente reconhecida da síndrome de Felty tem sido descrita, que constitui os pacientes com um número aumentado de linfócitos granulares no sangue e medula óssea. A contagem de leucócitos nesta variante pode ser normal ou mesmo aumentada. Tais pacientes podem também ter trombocitopenia, anemia e esplenomegalia (BARTON et al., 1986).

O envolvimento pulmonar na artrite reumatóide é comum, porém os aspectos clínicos habitualmente são leves. As manifestações incluem fibrose pulmonar intersticial difusa, derrame pleural, nódulos pulmonares parenquimatosos, bronquiolite obliterante e bronquiectasia.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais frequente da artrite reumatóide, sendo que na maioria das vezes é assintomática. Pericardite comumente ocorre nos

pacientes soropositivos com nódulos reumatóides e habitualmente resolve com a melhora da atividade da artrite reumatóide.

Em relação ao envolvimento ocular na artrite reumatóide, a ceratoconjuntivite seca afeta cerca de 25% dos pacientes. Episclerite pode ocorrer e geralmente correlaciona com a atividade da artrite reumatóide, podendo ser difusa ou nodular. Esclerite é menos comum do que episclerite na artrite reumatóide, mas está mais relacionado com vasculite reumatóide, artrite de longa duração e inflamação articular ativa. Outros achados oculares raros na artrite reumatóide incluem uveíte e nodulose episcleral (MATTESON et al, 1998).

Drogas usadas para tratar artrite reumatóide, como glicocorticóides podem causar catarata e glaucoma. Ouro pode causar deposição na córnea e conjuntiva e derivados da cloroquina podem causar ceratopatia e retinopatia.

O envolvimento neurológico na artrite reumatóide caracteriza-se pelas neuropatias periféricas compressivas que tendem a correlacionar-se com o grau e severidade da sinovite local. Estas neuropatias geralmente ocorrem quando o nervo está comprimido pela membrana sinovial inflamada contra uma estrutura fixa. Os nervos medianos, ulnar, tibial posterior e ramo interósseo posterior dos nervos radiais são mais comumente acometidos. Subluxação atlanto-axial causada pela erosão do processo odontóide e ou ligamento transversa da primeira vértebra cervical, pode fazer o processo odontóide escorregar posteriormente e causar uma mielopatia cervical em pacientes com artrite reumatóide (MATTESON et al, 1998).

Envolvimento muscular na artrite reumatóide inclui fraqueza muscular secundária à inflamação articular e, raramente, miopatia inflamatória primária.

Também um quadro de polimiosite difusa causado por d-penicilamina e neuromiopia induzido por cloroquina e hidroxicloroquina também podem ocorrer.

Os rins são raramente acometidos na artrite reumatóide, porém podem ocorrer nefropatia membranosa, mesangial, vasculite ou amiloidose secundária. Mais comumente, alterações renais resultam de agentes usados no tratamento da artrite reumatóide, principalmente ouro, d-penicilamina, ciclosporina e antiinflamatórios não hormonais (MATTESON et al, 1998).

Elevação das enzimas hepáticas pode ocorrer na artrite reumatóide ativa, especialmente aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina. Alterações das enzimas hepáticas podem correlacionar-se com anemia, trombocitose e velocidade de hemossedimentação elevada. A elevação enzimática pode normalizar com o tratamento da inflamação reumatóide.

O envolvimento hepático pode estar presente em até 65% dos pacientes com síndrome de Felty, e incluem fibrose portal, arquitetura lobular anormal e hiperplasia regenerativa nodular (THORNE et al., 1982).

Amiloidose raramente complica artrite reumatóide de longa duração, e pode acometer o coração, rins, fígado, baço, intestinos e pele. O diagnóstico é confirmado pela biópsia do tecido envolvido.

Vasculite de artérias de médio e pequeno calibre podem ocorrer nos pacientes com artrite reumatóide, geralmente nos pacientes HLA-DR4 positivo, com artrite de longa duração e mais comumente nos pacientes do sexo masculino. Estes pacientes comumente tem artrite reumatóide mais severa, com doença articular destrutiva, nódulos reumatóides e altos títulos de fator reumatóide.

Pacientes com síndrome de Felty comumente também desenvolvem complicações vasculíticas e, sinovite reumatóide pode não estar ativa quando os aspectos da vasculite sistêmica estão presentes.

Fatores associados com um pior prognóstico incluem um grande número de articulações afetadas, envolvimento extra-articular, presença de nódulos subcutâneos, declínio funcional precoce, títulos elevados de fator reumatóide, inflamação articular persistente, evidência radiográfica de erosões ósseas ou perda da cartilagem, além de alguns marcadores genéticos (JAIN e LIPSKY, 1997):

Parâmetros de avaliação do estado do paciente na artrite reumatóide, incluem uma avaliação de dados no exame físico, testes laboratoriais, exames radiográficos, avaliação da intensidade da dor e estado funcional. No exame físico, a contagem das articulações sensíveis e com edema demonstram a presença de inflamação ativa. Do ponto de vista laboratorial, provas de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação na primeira hora e a proteína C reativa são utilizadas para corroborar a impressão de atividade clínica da doença. Proteína C reativa correlaciona-se melhor com o processo inflamatório e é menos susceptível a fatores como insuficiência renal, dieta e níveis de imunoglobulinas (LEEUWEN VAN e RIJSWIK VAN, 1994).

Na avaliação da intensidade da dor escala análoga visual tem se mostrado eficaz, sendo que uma escala horizontal de 10cm com ausência de dor no limite inferior e dor da pior intensidade no limite superior tem sido recomendada (FELSON et al., 1995).

Avaliação global da atividade da doença, pelo paciente e do ponto de vista do médico avaliados por escala análoga visual, são determinantes clínicos de atividade da doença também utilizados (FELSON et al., 1995).

2.5 - TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE

Artrite reumatóide não é mais considerado uma doença benigna, que apenas impede a função. Tem sido mostrado estar associado com morbidade a longo prazo e aumento da mortalidade, apesar do uso de drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (WOLFE et al., 1994). Assim, as estratégias terapêuticas atuais têm sido questionadas e regimes terapêuticos mais agressivos para o controle precoce da inflamação têm sido sugeridos (PINCUS, 1992; WILSKE, 1993; EMERY, 1995).

Atividade inflamatória e deterioração articular tendem a ser maiores na fase inicial da doença, motivo pelo qual a atitude terapêutica conservadora inicial, seguindo algoritmos terapêuticos clássicos da pirâmide terapêutica têm sido abandonada, com alguns autores inclusive sugerindo a inversão da pirâmide terapêutica clássica na artrite reumatóide (ZEBEN et al., 1993, PINCUS, 1995).

Antiinflamatórios não hormonais e glicocorticóides em dose baixa apenas causam alívio sintomático, mas não suprimem a velocidade das lesões radiográficas ou alteram a história natural da doença. Assim, reumatologistas atualmente advogam o início precoce de um grupo de drogas chamadas de anti-reumáticas modificadoras da

doença, indutoras de remissão, ou drogas anti-reumáticas de ação lenta. A maior parte destas drogas anti-reumáticas devem ser iniciadas antes da presença de erosões radiográficas, na vigência de sinovite persistente apesar do uso de antiinflamatórios não hormonais.

As drogas anti-reumáticas modificadoras da doença incluem os antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), sais de ouro oral e injetável, sulfasalazina, D-penicilamina e metotrexate.

Na escolha das drogas anti-reumáticas modificadoras da doença, inúmeros esquemas existem, mas é incomum que uma estratégia seja a melhor para todos os pacientes.

As drogas anti-reumáticas podem ser usadas isoladamente ou em combinação, quando não ocorre resposta ao uso isolado.

Uma dificuldade no tratamento da artrite reumatóide permanece sendo a complexidade da patologia, a ausência de marcadores periféricos de progressão da doença e o fato de que os mecanismos de ações de muitas destas drogas permanecem desconhecidos.

Corticosteróides, mesmo em doses baixas induzem um rápido efeito antiinflamatório, com melhora na fadiga, dor articular e edema.

Embora a administração crônica de corticosteróides possa estar associada com toxicidade, eles permanecem um componente essencial da terapia na artrite reumatóide muito ativa. Corticosteróides são usados em doses baixas, geralmente menores do que 10 mg por dia de prednisona. Raramente, cursos rápidos de altas doses tais como pulsoterapia de metilprednisolona (1 grama/ dia por 3 dias) são utilizados para terminar uma atividade severa. Ocasionalmente como uma alternativa

aos corticosteróides orais, injeções intra-articulares de corticosteróides de absorção lenta também podem ser usados, em particular naquelas situações de comprometimento ativo de uma ou poucas articulações.

Algumas terapias investigacionais oferecem promessa para o tratamento da artrite reumatóide. Alguns ácidos graxos foram relatados por terem efeito antiinflamatório, em particular os ácidos graxos de óleos de peixes que contém ácido eicosapentaenoico (KREMER et al., 1987; SPERLING et al., 1987).

Estudos com inibidores da 5-lipooxigenase, zileuton, demonstraram atividade biológica com supressão na geração do leucotrieno B₄ de leucócitos estimulados. Porém a eficácia clínica do zileuton, como uma terapia para a artrite reumatóide permaneceu incerta (WEINBLATT et al., 1992).

Tenidap é uma droga com efeitos definidos nas vias da ciclooxigenase. Ela afeta a liberação da colagenase e inibe a produção de interleucina-6, levando supressão da resposta de fase aguda, incluindo uma produção diminuída de proteína C reativa e amiloide A sérico. Seus resultados terapêuticos em artrite reumatóide também não estão definidos (SIPE et al., 1992; KRASKA et al., 1993).

Gamaglobulina intravenosa tem também sido utilizada nesta doença, porém com resultados não superiores ao uso de placebo. O custo do tratamento é alto e sem dados controlados positivos. Assim, seu uso não pode ser recomendado para pacientes com artrite reumatóide (EMERY et al., 1993).

Tem surgido um interesse nas tetraciclina como uma terapia para artrite reumatóide. Minociclina diminuiu a incidência e severidade da artrite em ambos os modelos de artrite adjuvante e artrite induzida por colágeno. Estudos controlados em

pacientes com artrite reumatóide mostraram bons resultados (KLOPPENBURG et al., 1994; TILLEY et al., 1995).

Outro procedimento terapêutico na artrite reumatóide utiliza o conceito de tolerância oral, um método de induzir tolerância antígeno-específica. Os resultados têm sido positivos utilizando colágeno tipo II em modelos animais de artrite. Estudos randomizados controlados com placebo, estão em progresso examinando colágeno tipo II como terapia para artrite reumatóide ativa (NEIRA et al., 1997).

O uso de modificadores de resposta biológica tem sido utilizado no tratamento da artrite reumatóide. Resposta clínica tem sido observada em estudos pilotos abertos, incluindo estudos com anticorpos monoclonais contra CD4 (MORELAND et al., 1993; VAN DER LUBBE et al., 1994), e terapia imunoconjugada contra CD5 (STRAND et al., 1993, OLSEN et al., 1994).

Há também um interesse significativo em modular atividade das citocinas, particularmente IL-1 e TNF-alfa.

2.6 - SISTEMA NEURO-ENDÓCRINO E RESPOSTA IMUNE

O sistema neuro-endócrino e imune estão intimamente relacionados e estão envolvidos em uma comunicação bidirecional, sendo que tem sido postulado uma alça reguladora entre o sistema imune e neuro-endócrino. Células do sistema imune expressam RNA mensageiro dos seguintes hormônios: ACTH, GH, TSH e

prolactina. Além disso, as células do sistema imune também sintetizam estes hormônios e têm receptores para eles. As células do sistema nervoso central por outro lado, têm receptores para a citocina IL-1. Outras citocinas são também sintetizadas por astrócitos e células da microglia (BLALOCK e SMITH, 1985; WEIGENT e BLALOCK, 1987).

A prolactina é um hormônio polipeptídico sintetizado pelas células acidofílicas da hipófise anterior e tem um papel importante na regulação da função imune, tem a capacidade de promover o crescimento e ou a diferenciação em alguns tecidos e também funciona como um imunoestimulador (BERCZI e NAGY, 1987 a).

Atualmente mais de oitenta ações diferentes tem sido descritas para prolactina em grupos de vertebrados, variando de peixe a mamíferos. Estas incluem osmoregulação, crescimento, desenvolvimento, reprodução, ações no metabolismo de carboidratos e lipídios, secreção de mucinas e o efeito mais recentemente demonstrado no sistema imune (LAMBERTS e MACLEOD, 1990).

Prolactina é formado de uma cadeia peptídica única de 198 aminoácidos, com um peso molecular de 24 KDa, e constitui-se numa proteína globular. Foi identificado nas espécies animais como um hormônio hipofisário anterior distinto em 1928, contudo apenas em 1970 sua presença foi demonstrada no sangue humano como uma substância distinta do GH (FRANTZ, 1978).

Além da prolactina circulante monomérica de 24 KDa que predomina no sangue, existem outras formas, uma dimérica conhecida como prolactina grande de 48 a 56 KDa e outras formas poliméricas maiores de 100 KDa. Estas formas maiores têm afinidades de ligação ao receptor reduzido e menor atividade biológica.

Níveis de prolactina sérica basais são menores do que 20 ng/ml em adultos e geralmente são menores do que 10 ng/ml nos adultos do sexo masculino. Níveis de prolactina sérica variam durante o dia, com níveis menores no meio do dia, aumento modesto no período vespertino e aumento rápido após o início do sono, embora níveis pico são vistos durante a metade ou final da noite.

Prolactina é um hormônio de stress, e níveis se elevam em resposta a um stress psicológico e físico, incluindo dor (THORNER et al., 1992).

Prolactina imunoreativa foi encontrada em uma variedade de tecidos de mamíferos e sua síntese tem sido demonstrada no córion humano, endométrio, algumas linhas de células tumorais, linfócitos T e B e no sistema nervoso central. A velocidade de síntese da prolactina e a liberação são moduladas por uma variedade de hormônios, fatores inibidores e estimuladores. Liberação de prolactina é estimulada por serotonina, bradicinina, histamina, TRH e peptídeo intestinal vasoativo. A secreção de prolactina é inibida por dopamina hipotalâmica produzida por neurônios tuberoinfundibulares, opióides e neurolépticos. A IL-1, e provavelmente outras citocinas participam nesta regulação, afetando funções cerebrais e autônomas (BERNTON et al., 1987, YAMAGUCHI et al., 1990, BESEDOVSKY et al., 1991).

Recentemente tem sido mostrado que o fator ativador plaquetário (PAF) e substância P participam na liberação da prolactina (CAMORATTO e GRANDISON, 1989; ARISAWA et al., 1990).

Em 1930 Smith notou que timo de camundongos parou de crescer imediatamente após hipofisectomia e regrediu para menos do que a metade do seu peso, quando comparado com controles (SMITH, 1930). Este estudo é relatado como o primeiro a revelar o papel da prolactina na fisiologia do timo. Contudo,

apenas recentemente a relação entre a prolactina e o sistema imune tem sido estudado in vivo (modelos experimentais e observações clínicas) e in vitro.

Em camundongos, adjuvante completo de Freund, injetado na base da cauda, induz uma doença artrítica, e com uma grande quantidade de evidências sugerindo uma resposta imune aberrante (VAN EDEN et al., 1987). Outras anormalidades que podem se desenvolver neste modelo incluem balanite, conjuntivite e uveíte. Este quadro é muito similar à síndrome de Reiter em humanos (WILDER, 1988).

Nagy e Berczy (1983) relataram que prolactina, GH e lactogênio placentário são potentes em restaurar a reatividade imune de animais hipofisectomizados. Relataram também que o tratamento de camundongos com o alcalóide do ergot dopaminérgico bromocriptine inibe algumas reações imunes, tais como a reação de sensibilidade cutânea ao dinitro-clorobenzeno, a encefalite alérgica experimental e a artrite experimental induzida por adjuvante. Estes resultados sugerem que bromocriptine suprime a imunidade pela inibição da prolactina.

Bernton e colaboradores (1988) examinaram a indução da atividade tumoricida de macrófagos dependente de célula T em camundongos infectados com *Mycobacterium bovis*, *Listeria monocitogenes* ou *Propionibacterium acnes*. Neste estudo, o tratamento dos camundongos com bromocriptine impediu a indução dependente de célula T da atividade tumoricida dos macrófagos. Por outro lado, tratamento concomitante com prolactina reverteu este efeito. Dos múltiplos eventos levando a ativação dos macrófagos in vivo, a produção por linfócitos T de interferon gama foi o mais bloqueado nos camundongos tratados com bromocriptine. A influência da prolactina na função dos linfócitos, em particular na ativação dos

macrófagos dependente de linfócitos sugere que em camundongos, linfócitos são um importante tecido alvo para a prolactina circulante.

Evidências mostram que anti-soros que neutralizam prolactina inibem a proliferação de linfócitos *in vitro* que tenham sido previamente estimulados pela prolactina (HARTMANN et al., 1989).

Mukherjee e colaboradores (1990) recentemente mostraram que prolactina induz receptores de IL-2 na superfície de linfócitos *in vitro*. Resposta proliferativa de linfócitos induzida por IL-2 tratado previamente com prolactina implica na indução nestes linfócitos de receptores de IL-2 pela prolactina .

A prolactina tem demonstrado ser um agente mitogênico para células de linfoma T Nb2. Shiu e colaboradores (1983) demonstraram que as células deste tipo de linfoma possuem receptores que se ligam apenas a prolactina.

Russel (1985) relatou a presença de receptores de prolactina em linfócitos T, B e em células monocíticas de sangue periférico humano e baço. A descoberta destes receptores específicos para prolactina nos linfócitos T e B sugerem que imunomodulação é uma função importante da prolactina, que diretamente afeta células do sistema imune.

A resposta de linfócitos T a estímulos antigênicos pode depender da presença de prolactina de origem hipofisária que se ligam a receptores na sua membrana externa.

Em 1987 Montgomery mostrou que linfócitos podem produzir uma proteína prolactina simile . Neste estudo o subgrupo de células responsáveis pela produção da molécula prolactina simile não foi identificada. (MONTGOMERY et al., 1987). O

material prolactina simile tem uma massa molecular de 46 KDa, diferente do da prolactina da hipófise anterior em camundongos.

DiMattia e colaboradores (1988) tem mostrado que prolactina é também sintetizada por uma linha celular linfoblástico B humana e é indistinguível da prolactina humana hipofisária. Estes autores também demonstraram que a secreção de prolactina nesta linha celular é regulado pela dexametasona, mas não por outros hormônios conhecidos por modular a secreção de prolactina na hipófise.

Até o momento a substância prolactina simile linfocitária parece ser uma nova variante da prolactina e uma nova citocina.

Células produtoras de prolactina e células expressando receptores de prolactina na membrana sinovial reumatóide foram identificados em estudo por imunohistoquímica de membrana sinovial. Neste estudo, prolactina foi detectado nas áreas onde linfócitos CD4 se acumulavam, sugerindo que prolactina é espontaneamente produzido por células T CD4 positivo na membrana sinovial reumatóide. Receptores de prolactina foram exclusivamente expressos nos sinoviócitos fibroblasto simile e linfócitos infiltrados na membrana sinovial. Em concentrações fisiológicas, prolactina induziu proliferação de sinoviócitos nesta doença. Neste estudo, prolactina estimulou a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8 e colagenase por sinoviócitos reumatóide, e por outro lado, prolactina reduziu a produção dos inibidores teciduais das metaloproteinases. (NAGAFUCHI et al., 1997)

Há um número de observações em humanos que parecem indicar que prolactina de fato influencia o sistema imune tanto em circunstâncias fisiológicas, como em condições patológicas auto-imunes.

Em 1987, Lavalle e colaboradores, descreveram níveis basais aumentados de prolactina sérica em homens com lupus eritematoso sistêmico. Níveis de prolactina sérica estavam acima do limite normal em sete de oito pacientes estudados.

Níveis elevados de prolactina têm sido descritos também em pacientes com lupus eritematoso sistêmico durante o período da gestação, sendo os maiores níveis encontrados em pacientes com a doença ativa (FRAGA et al., 1989).

Níveis elevados de prolactina têm sido recentemente também descritos em pacientes portadores do vírus HIV e nos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, uma patologia com manifestações imunológicas e clínicas que algumas vezes se assemelham ao lupus eritematoso sistêmico. Uma vez que a prolactina está relacionada com ativação de linfócitos e linfoproliferação, este achado poderá ter implicações na monitorização, prognóstico e tratamento (GRAEF et al., 1994).

Em 1985, Hedner e Bynke relataram quatro pacientes com iridociclite endógena tratados com bromocriptine para hiperprolactinemia, galactorréia e doença de Parkinson, os quais apresentaram melhora da iridociclite. De interesse, três destes pacientes tinham espondiloartropatias, dois com espondilite anquilosante e um com síndrome de Reiter.

Palestine e colaboradores (1988) demonstraram o efeito da supressão da prolactina com o uso de bromocriptine, em combinação com doses menores de ciclosporina-A na uveíte auto-imune experimental. Bromocriptine mais ciclosporina-A em baixa dosagem levou a reduções marcantes na incidência de uveíte auto-imune experimental e títulos de anticorpos contra antígenos S. Este estudo sugere que bromocriptine pode aumentar a imunossupressão da ciclosporina.

Bromocriptine foi utilizado em pacientes com artrite psoriática, os quais foram tratados com doses crescentes, iniciando com 2,5 mg até 30 mg por dia, com remissão ocorrendo em setenta e sete por cento dos pacientes (WEBER e FREY, 1986).

Em pacientes com artrite reumatóide, estudos têm sido realizados para determinação dos níveis de prolactina sérica, com resultados discordantes e ainda não definidos (CUTOLO et al., 1986; FOLOMEEV et al., 1990; NAGY et al., 1991).

Chikanza e colaboradores (1993) mostraram um ritmo diurno aumentado de secreção da prolactina e níveis plasmáticos aumentado da prolactina após intervenção cirúrgica.

Jorgensen em 1993, encontrou níveis de prolactina aumentada após estímulo com TRH em pacientes com artrite reumatóide. Ao contrário, nestes pacientes, a concentração de cortisol não aumentou após injeção de CRH, sugerindo que nos pacientes com artrite reumatóide ocorre um desequilíbrio entre a prolactina aumentada, um hormônio imunoestimulador, e o cortisol diminuído, um hormônio imunossupressor.

Outro estudo publicado por Jorgensen (1995 a) mostrou que níveis de prolactina basal foram normais em pacientes com artrite reumatóide similar ao grupo controle, porém ocorre uma resposta do cortisol adrenal inibida em resposta a um teste de estímulo com o hormônio liberador do cortisol (CRH), e por outro lado ocorre um aumento na resposta da prolactina ao TRH.

Estudo recente mostrou níveis elevados de prolactina em 67 pacientes com artrite reumatóide, quando comparado com 40 pacientes controle. Neste estudo não

houve diferença entre pacientes tratados ou não com prednisona, nem entre pacientes com artrite reumatóide ativa e inativa (MATEO et al., 1993).

Em outro estudo, foram encontradas concentrações aumentadas de prolactina basal nos pacientes com artrite reumatóide comparado com um grupo controle. Neste estudo 23 pacientes com artrite reumatóide e oito controles, todas mulheres na pós-menopausa foram avaliadas. Um aumento na resposta da prolactina ao TRH independente da atividade da doença foi também encontrada nos pacientes com artrite reumatóide, sendo mais evidentes naqueles pacientes HLA-DR4 positivo (JORGENSEN et al., 1995 b).

Em mulheres com artrite reumatóide discute-se a possibilidade de uma capacidade de fecundação reduzida e uma incidência aumentada do aparecimento da doença no período pós-parto, a qual pode estar relacionado à lactação. De interesse, é que estes dois fatores reprodutivos estão associados com altas concentrações de prolactina (NELSON et al, 1993; BRENNAN E SILMAN, 1994).

Outro dado importante é que o risco aumentado de artrite reumatóide associado com ambos, lactação e nuliparidade parece está relacionado ao gene HLA DR, particularmente HLA-DR4 (NELSON et al., 1995). O gene da prolactina está localizado muito próximo da região HLA, no braço curto do cromossomo 6. Assim, foi proposto que, as associações entre HLA-DR4 e fatores de risco reprodutivos na artrite reumatóide sejam decorrentes de um desequilíbrio de ligação entre DR4 e um polimorfismo do gene da prolactina (BRENNAN et al., 1996).

Os estudos descrevendo a associação da prolactina, um hormônio imunoestimulador da glândula hipófise, com doenças reumáticas auto-ímmunes são recentes e ainda incipientes. As associações têm sido discordantes entre os diversos

estudos, em particular quando relacionando prolactina e artrite reumatóide . A necessidade de novos estudos, definindo a associação de níveis de prolactina e artrite reumatóide, são justificados pela importância da melhor caracterização da participação deste imunostimulador na patogênese da artrite reumatóide. Além disso, o encontro de novos marcadores clínicos de associação com a doença, facilitarão o acompanhamento clínico destes pacientes, e acrescentarão novos parâmetros de definição de resposta clínica à terapêutica.

Uma vez definido um aumento dos níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide, correlacionando positivamente com a atividade da doença, estudos pilotos com drogas inibidoras da secreção da prolactina poderiam ser justificados.

3 - OBJETIVOS

- **Determinar o nível sérico da prolactina basal nos pacientes com artrite reumatóide, analisando a presença de associação dos níveis séricos com a presença da doença.**

- **Avaliar a correlação do hormônio imunoestimulador prolactina, com determinantes clínicos de atividade da artrite reumatóide, universalmente aceitos.**

- **Avaliar a correlação dos níveis de prolactina, com determinantes laboratoriais de atividade da doença, e estabelecer o benefício da dosagem e acompanhamento dos níveis séricos deste hormônio nos pacientes com artrite reumatóide.**

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo caso-controle. Este delineamento permite analisar a associação dos níveis séricos de prolactina basal nos pacientes com artrite reumatóide. Este tipo de estudo permite também analisar e determinar a associação dos níveis deste hormônio com a presença de atividade da artrite reumatóide, estabelecendo a possível correlação dos níveis séricos deste hormônio com indicadores de atividade da doença.

4.2 - CASUÍSTICA

4.2.1 - GRUPO DE ESTUDO (Grupo I)

Foram estudadas 35 pacientes, todas do sexo feminino, portadoras de artrite reumatóide, de acordo com os critérios diagnósticos de artrite reumatóide do Colégio Americano de Reumatologia, universalmente aceitos, revisados em 1987 (ARNETT et al., 1988)(Anexo I), atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de março de 1995 a fevereiro de 1996. As pacientes foram todas voluntárias informadas do estudo, e assinaram termo de consentimento para participação no estudo.

4.2.2 - GRUPO CONTROLE (Grupo II)

Constituído de 35 pacientes, que foram selecionadas por ter faixa etária similar e mesmo sexo do grupo de estudo, ou seja, todas do sexo feminino. Todas atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário, com diagnóstico de patologias reumáticas, dolorosas, mas sem atividade inflamatória significativa, portadoras de osteoartrite ou fibromialgia de acordo com os critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia, universalmente aceitos. (WOLFE et al., 1990) Anexo II. (ALTMAN et al., 1990) (Anexo III) (ALTMAN et al., 1991) (Anexo IV) (ALTMAN et al., 1986) (Anexo V). Todas faziam uso de antiinflamatórios não hormonais. As pacientes foram todas voluntárias informadas do estudo, e assinaram termo de consentimento para participação no estudo.

4.2.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas todas as pacientes com patologias que interferem com os níveis de prolactina, tais como: as portadoras de insuficiência renal, hepatopatia, hipotireoidismo e as portadoras de diagnóstico prévio de adenoma hipofisário.

Foram excluídas também as pacientes gestantes e aquelas em uso de uma das seguintes drogas: estrógenos orais, metoclopramida, metildopa, cimetidina, ranitidina, captopril, haloperidol, difenilhidantoína, clorpromazina, verapamil, reserpina, opióides, bromocriptina e imunossupressores, exceto methotrexate.

Foram excluídas também as pacientes na pré-menopausa que estavam amenorréicas.

4.3 - MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir do preenchimento de um questionário, elaborado pelo pesquisador (Anexo VI). A aplicação do questionário foi conduzida também pelo pesquisador, em todas as pacientes do grupo de estudo e em todas as pacientes do grupo controle. As pacientes foram submetidas a uma avaliação de parâmetros demográficos. As pacientes do grupo de estudo, portadoras de artrite

reumatóide foram submetidas também a avaliação de parâmetros clínicos de atividade da doença recomendados pelo Colégio Americano de Reumatologia (FELSON et al., 1995), e a uma avaliação laboratorial, incluindo a dosagem da prolactina.

As variáveis incluídas no questionário foram: nome, sexo, idade, raça, tempo de doença, presença e tipo de manifestação extra-articular, tempo de rigidez matinal em minutos, contagem de articulações sensíveis a palpação e ou mobilização, contagem de articulações com edema, avaliação da dor por escala análoga visual de 0 a 10 cm, avaliação global de atividade da doença do ponto de vista da paciente e médico, também por escala análoga visual de 0 a 10 cm. As pacientes do grupo de estudo com artrite reumatóide foram também classificadas do ponto de vista funcional conforme critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Anexo VII), e critérios de remissão clínica foram pesquisados (PINALS et al., 1982) (Anexo VIII). Foram realizados nas pacientes do grupo de estudo os seguintes exames laboratoriais: hemograma com contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação na primeira hora (método de Westergren) (normal - menor que 25 mm na primeira hora), proteína C reativa (nefelometria Behring 100) (normal - menor que 5 mg/l), eletroforese de proteínas, uréia, creatinina, TSH, T3, T4 e fator reumatóide (nefelometria, Behring 100) (normal - menor que 20 UI/ml).

Após esses exames, fizemos a coleta para dosagem da prolactina basal, que foi realizada mediante punção venosa, depois de 30 min do paciente em repouso, com veia cateterizada durante a manhã - 08:00 às 10:00 hs, com jejum de pelo menos 6 horas.

A coleta foi realizada no período folicular do ciclo menstrual, naquelas pacientes com ciclos menstruais regulares. Foram colhidos 10 ml de sangue em tubo

seco sem anticoagulante, que foi imediatamente centrifugado após a retração do coágulo, e o soro separado. Os soros foram estocados a - 20°C, somente tendo sido retirados do “freezer” para as dosagens da prolactina. A prolactina foi estimada através do método de fluorimunoensaio no sistema delfia 1232, que se caracteriza por um teste de imunoensaio tipo sanduíche não competitivo, universalmente aceito. (MOURA JR, 1993; GUDBJÖRNSSON et al., 1996). Valores de referência para prolactina foram de 2-20 ng/ml.

4.4 -ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados, foi criado um banco de dados, no programa “statistica” 4.3, StatSoft Inc., 1993. Os resultados das variáveis foram expressos como as médias e os desvios padrões . A comparação entre as médias das variáveis quantitativas dos grupos foram realizadas através do teste paramétrico t de student. Testes de correlação de Pearson foram utilizados para analisar a associação dos níveis de prolactina com índices clínicos e laboratoriais de atividade da artrite reumatóide. Adotou-se como estatisticamente significativa $p < 0,05$.

5 - RESULTADOS

A idade média dos pacientes estudados foi de 46,3 anos (extremos de 15 e 74 anos), com desvio padrão de 12,8 anos, sendo 100% (70 pacientes) do sexo feminino.

O grupo de estudo (Grupo I) constituiu-se de 35 pacientes com artrite reumatóide, com idade média de 47,3 anos (extremos de 23 e 70 anos), desvio padrão de 13,2 anos.

O grupo controle (Grupo II) foi constituído de 35 pacientes, com idade média de 45,4 anos (extremos de 15 e 74 anos), desvio padrão de 12,5 anos. Sendo 18 pacientes portadores de osteoartrite, com idade média de 52,2 (extremos de 38 e 74 anos), desvio padrão de 10,7 anos e 17 pacientes portadores de fibromialgia, com idade média de 38,1 anos (extremos de 15 e 50 anos), desvio padrão de 10,3 anos. Assim, não houve diferença de faixa etária entre o grupo I e II ($t= 0,63$, $p= 0,52$), e dentro do grupo controle os pacientes com fibromialgia tiveram idade menor, em relação aos portadores de osteoartrite ($t= 3,93$, $p= 0,0004$) (Tabela 1 e 2).

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO POR IDADE MÉDIA, RAÇA E SEXO DOS PACIENTES DOS GRUPOS I E II

Grupo de estudo	n	Idade Média (desvio padrão)	Raça (cauc./negr.)	sexo
Grupo I	35	47,3 (+/- 13,2)	32/3	fem
Grupo II	35	*45,4 (+/- 12,5)	30/5	fem
TOTAL	70		62/8	fem

* Teste t de student: $t=0,63$ df 68 $p=0,52$ p levene= 0,47

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO POR IDADE MÉDIA DOS PACIENTES DO GRUPO II EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO

Diagnóstico	n	Idade média (desvio padrão)
Fibromialgia	17	38,1 (+/- 10,3)
Osteoartrite	18	52,2 (+/- 10,7)
TOTAL	35	45,3 (+/- 12,5)

t student= 3,93 $p=0,0004$

O grupo I constituiu-se de 32 pacientes da raça caucasóide e 3 pacientes da raça negróide. No grupo II 30 pacientes eram da raça caucasóide e 5 da raça negróide (Tabela 1).

Em relação ao tempo de doença, os pacientes com artrite reumatóide apresentavam o início da doença que variou de 0,5 ano a 24 anos, com média de 9,0 anos e desvio padrão de 6,8 anos.

Dos 35 pacientes com artrite reumatóide, 30 pacientes eram soropositivos, pela presença do fator reumatóide (85,7%) e 5 pacientes soronegativos (14,3%) com ausência do fator reumatóide em múltiplas determinações previamente e durante o estudo.

Em relação a classe funcional dos 35 pacientes portadores de artrite reumatóide (Grupo I), 6 pacientes pertenciam a classe funcional I (17,2%), 14 pacientes pertenciam a classe funcional II (40%), 14 pacientes pertenciam a classe funcional III (40%), e 1 paciente pertencia a classe funcional IV (2,8%), de acordo com os critérios revisados do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do estado funcional dos pacientes portadores de artrite reumatóide, descritos por Hochberg em 1992. (Tabela 3).

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE (GRUPO I)

Características	n	%
Duração da doença (anos)	35	*9,0 (+/- 6,7 anos)
Fator reumatóide positivo	30	85,7 %
Classe funcional I	6	17,2 %
Classe funcional II	14	40 %
Classe funcional III	14	40%
Classe funcional IV	1	2,8%

* média e desvio padrão

Todos os 35 pacientes do grupo I apresentavam indicadores clínicos de atividade da doença, com rigidez matinal presente por mais de 15 min. (extremos de 15 e 120 minutos, média de 49,3 min, desvio padrão de 35,4 min), mais do que 5 articulações sensíveis a palpação ou mobilização (extremos de 5 a 36 articulações ,

média de 20,6 articulações, desvio padrão de 9,6 articulações), mais do que 5 articulações com edema (extremos de 5 e 36 articulações com edema, média de 20 articulações, desvio padrão de 9,2).

Os pacientes do grupo I tinham como avaliação médica global da doença, média de 6,0 (desvio padrão de 2,0), e como avaliação da doença do ponto de vista do próprio paciente, média de 6,4 (desvio padrão de 2,0), ambos em escala análoga visual de 0 a 10 cm, com 10 cm igual a pior avaliação da doença e 0 cm como a melhor avaliação possível da doença.

Em relação a dor, os pacientes com artrite reumatóide apresentavam por escala análoga visual de 0 a 10 cm, com 0 cm, representando ausência de dor e 10 cm como a pior dor, uma média de 7,2, desvio padrão de 2,5 (Tabela 4).

TABELA 4 - INDICADORES CLÍNICOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Características	n	média (desvio padrão)
Rigidez matinal (minutos)	35	49,3 (+/-35,4)
Contagem das articulações sensíveis	35	20,6 (+/-9,6)
Contagem das articulações com edema	35	20 (+/-9,2)
Avaliação (médica) global da doença (escala análoga visual 0-10)	35	6 (+/-2,0)
Avaliação (paciente) global da doença (escala análoga visual 0-10)	35	6,4 (+/-2,0)
Avaliação da dor (escala análoga visual 0-10)	35	7,2 (+/-2,5)

Quatro pacientes do grupo de estudo com artrite reumatóide apresentavam manifestações extra-articulares da doença (11,4%), com síndrome de Sjögren

secundária em 3 pacientes (8,6%) , e envolvimento pulmonar caracterizado por bronquiectasia em 1 paciente (2,8%).

Nenhum dos pacientes portadores de artrite reumatóide, apresentavam evidência de nódulos reumatóide, envolvimento hepático, vasculite reumatóide, síndrome de Felty, envolvimento cardíaco, envolvimento neurológico, envolvimento muscular, envolvimento renal e ou amiloidose (Tabela 5).

TABELA 5 - MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Manifestação extra-articular	n	%
Nódulos reumatóide	-	-
Envolvimento hepático	-	-
Envolvimento pulmonar	1*	2,8
Vasculite reumatóide	-	-
Síndrome de Felty	-	-
Envolvimento cardíaco	-	-
Envolvimento muscular	-	-
Envolvimento renal	-	-
Envolvimento ocular	3**	8,6

* Bronquiectasia ** Síndrome de Sjögren

Nenhum dos pacientes no grupo de estudo, ou no grupo controle apresentavam manifestações de galactorréia.

Quanto a forma de tratamento da artrite reumatóide, durante o período do estudo, os 35 pacientes do grupo I estavam em uso de antiinflamatórios não hormonais (100%), 33 pacientes estavam em uso de prednisona (94,2%), com dose média de 7,0 mg, extremos de 2,5 e 15 mg (desvio padrão 2,9 mg). Vinte e um

pacientes estavam em uso de methothrexate (60%) com dose média de 13,8 mg via oral uma vez por semana (desvio padrão de 4,44 e extremos de 7,5 mg e 25 mg). Sete pacientes estavam em uso de cloroquina 225 mg via oral por dia (20%), 2 pacientes estavam em uso de sulfasalasina 2,0 gramas por dia (5,7%), 1 paciente estava em uso de d-penicilamina 500 mg por dia (2,8%) (Tabela 6).

TABELA 6 - FORMAS DE TRATAMENTO NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Tipo de droga	n	%	dose média (desvio padrão)
Antiinflamatório não hormonal	35	100	-
Prednisona	33	94,2	7,0 mg/dia (+/-2,9)
Methotrexate	21	60	13,8 mg/sem (+/- 4,4)
Fosfato de cloroquina	7	20	225 mg/dia
Sulfassalasina	2	5,7	2000 mg/dia
D-penicilamina	1	2,8	500 mg

Do ponto de vista laboratorial os pacientes do grupo de estudo com artrite reumatóide apresentavam hematócrito que variou de 23% a 48% com média de 37,7 e desvio padrão de 4,5, sendo que 9 pacientes apresentavam anemia definida como hematócrito abaixo de 36%. A hemoglobina variou de 9,6 a 16,6 g/dl, média de 12,5, desvio padrão de 1,4. A contagem de plaquetas variou de 155 000 plaquetas/mm³ a 511 000/mm³, com média de 300 857 plaquetas/ mm³ e desvio padrão de 85,9. A dosagem da velocidade de hemossedimentação na primeira hora

variou de 8 mm a 100 mm, média de 46,8 e desvio padrão de 28,7, e a proteína C reativa variou de 1 mg/l a 65,8 mg/l, média de 17,5, desvio padrão de 17,7.

Em relação a eletroforese de proteínas, a dosagem da albumina variou de 3,0 a 4,6 g/dl, média de 3,8 e desvio padrão de 0,5. A dosagem da fração gama variou de 0,8 a 2,4 gl/dl, média de 1,6, desvio padrão de 0,4.

O fator reumatóide, presente em 30 pacientes do grupo de estudo com artrite reumatóide, variou de 10 UI/ml a 1 115 UI/ml, com média de 204,1 UI/ml e desvio padrão de 239,5 UI/ml. (Tabela 7).

TABELA 7 - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

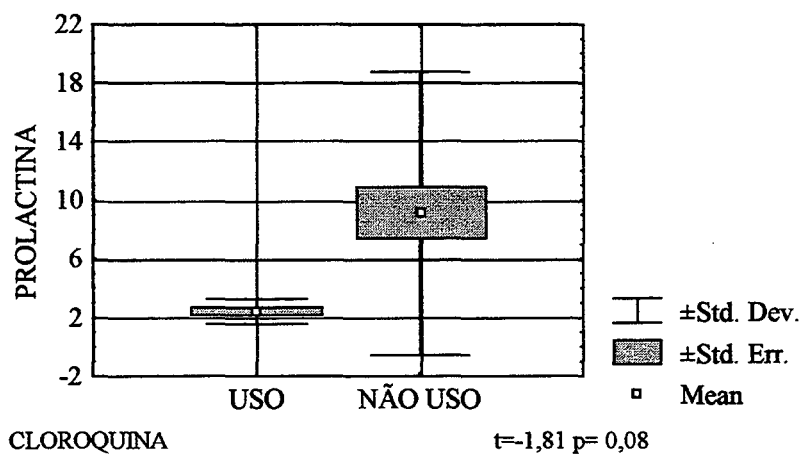
Variável laboratorial	n	média (desvio padrão)
Hematócrito (%)	35	37,7 (+/- 4,5)
Hemoglobina (g/dl)	35	12,5 (+/- 1,4)
Plaquetas (mil/mm ³)	35	300 857 (+/-85,9)
Velocidade de hemossedimentação (mm/1 ^a hora)	35	46,8 (+/- 28,7)
Proteína C reativa (mg/l)	35	17,5 (+/- 17,7)
Fator reumatóide (UI/ml)	30	204,1 (+/- 239,5)

A dosagem da prolactina no grupo dos pacientes com artrite reumatóide variou de 0,9 a 35 ng/ml, média de 7,8, desvio padrão de 9,0.

Os níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide (grupo I) foram menores, embora não estatisticamente significantes, nos 7 pacientes em uso de cloroquina, com média de 2,4, desvio padrão de 0,8, em relação aos 28 pacientes que não estavam em uso de cloroquina, sendo que estes tinham níveis de prolactina

média de 9,1, extremos de 0,9 e 35, desvio padrão de 9,7 (teste t student= -1,81 e $p=0,08$) (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 - NÍVEIS DE PROLACTINA NO GRUPO I EM RELAÇÃO AO USO DE CLOROQUINA

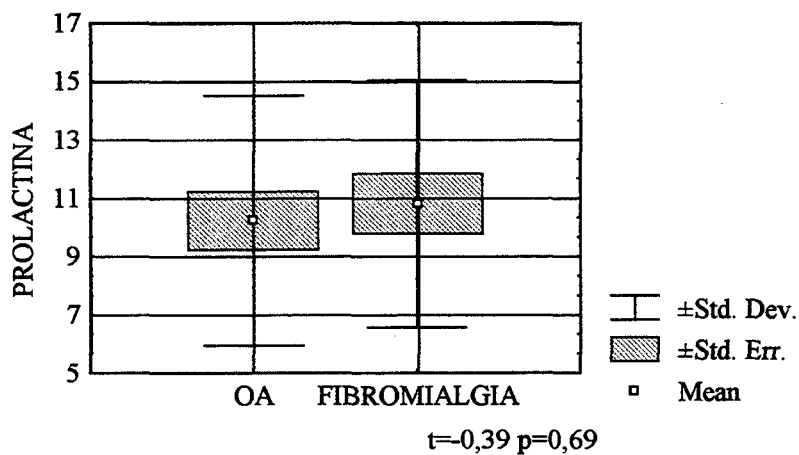


Nos pacientes do grupo controle, a prolactina variou de 5,1 a 20,1, média de 10,5, desvio padrão de 4,2. No grupo controle, aqueles com fibromialgia apresentavam prolactina média de 10,8, extremos de 5,7 a 18,1, desvio padrão de 4,2.

No grupo controle, aqueles portadores de osteoartrite apresentavam prolactina média de 10,2 ng/ml, com extremos de 5,1 e 20,1 ng/ml e desvio padrão de 4,3.

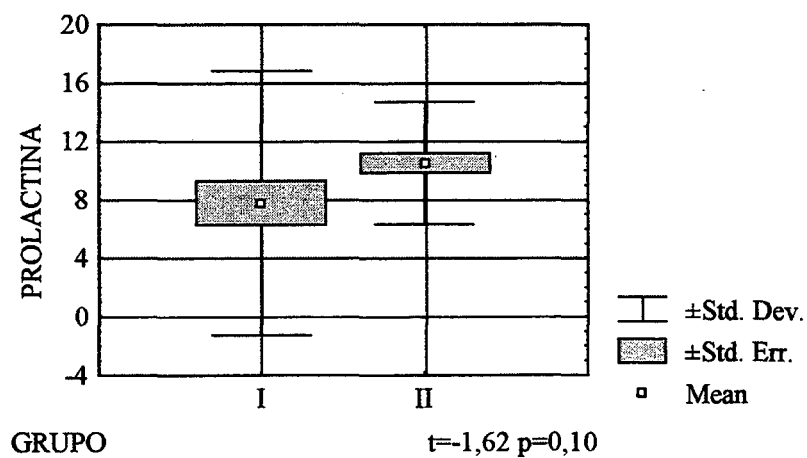
Não houve diferença significativa entre os níveis de prolactina no grupo controle, em relação aos pacientes que tinham fibromialgia ou osteoartrite ($t= -0,39$ $p= 0,69$) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 - NÍVEIS DE PROLACTINA NO GRUPO II EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO



Em relação as diferenças observadas entre os grupos I e II, quanto aos níveis de prolactina, observamos níveis menores nos pacientes portadores de artrite reumatóide, em relação ao grupo controle, porém sem significância estatística ($t = -1,62$, $p = 0,10$) (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 - NÍVEIS DE PROLACTINA NOS GRUPOS I E II



Nos pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de prolactina em relação ao grupo controle, com níveis menores nos pacientes com artrite reumatóide usuários de cloroquina ($t = -5,03$ $p = 0,00001$) (Tabela 8).

TABELA 8 - NÍVEIS DE PROLACTINA NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE CLOROQUINA E GRUPO CONTROLE

Grupo	n	Prolactina basal média (desvio padrão)
Grupo I (uso de cloroquina)	7	2,4 (+/- 0,8)
Grupo II	35	10,5 (+/- 4,2)

teste t student = -5,03 $p = 0,00001$

Diferenças não foram encontradas naquelas pacientes com artrite reumatóide, sem uso de cloroquina, em relação ao grupo controle, no que se refere também aos níveis de prolactina. ($t = -0,77$ $p = 0,44$) (Tabela 9).

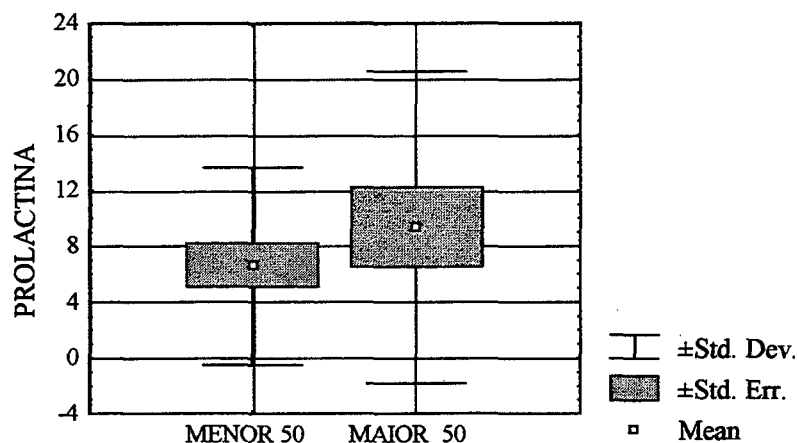
TABELA 9 - NÍVEIS DE PROLACTINA NOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE SEM USO DE CLOROQUINA E GRUPO CONTROLE

Grupo	n	Prolactina basal-média(desvio padrão)
Artrite reumatóide (sem uso de cloroquina)	28	9,1 (+/- 9,7)
Grupo controle	35	10,5 (+/- 4,2)

test t student = -0,77 $p = 0,44$

Nos pacientes com artrite reumatóide, os níveis de prolactina sérica, foram levemente menores nas mulheres menores que 50 anos ($n= 20$, média 6,56, desvio padrão 7,1), em relação a aquelas acima dos 50 anos ($n= 15$, média 9,4, desvio padrão 11,2), com diferenças não estatisticamente significantes ($t= -0,90$ $p= 0,37$) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 - NÍVEIS DE PROLACTINA NO GRUPO I EM RELAÇÃO A FAIXA ETÁRIA



$t= -0,90$ $p= 0,37$

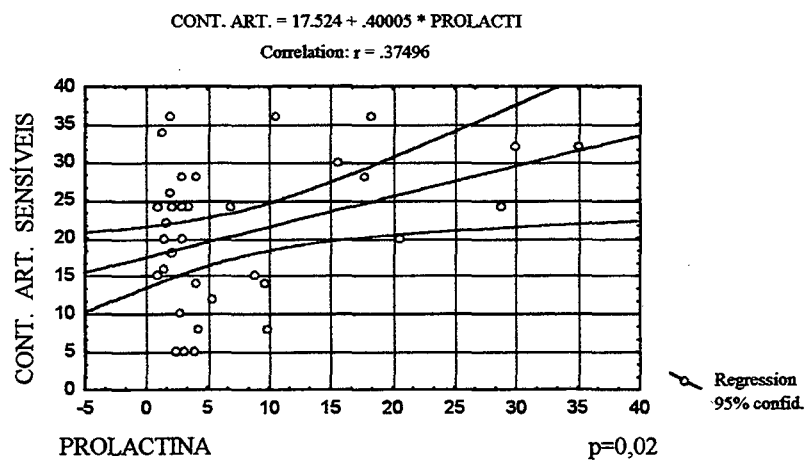
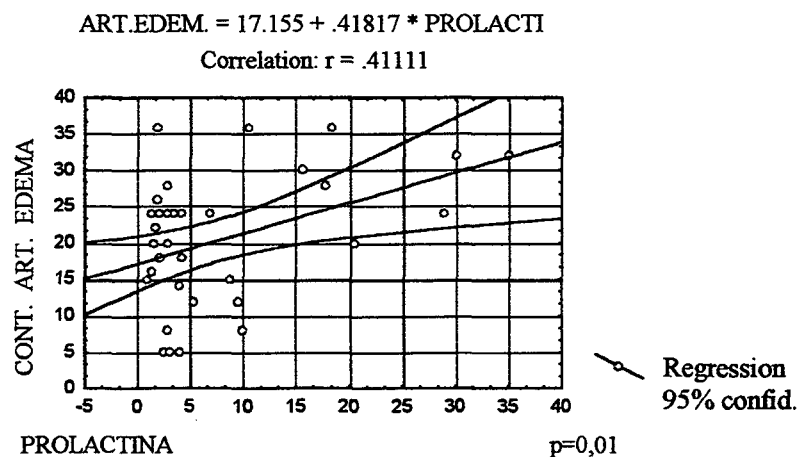
Os níveis de prolactina dos pacientes com artrite reumatóide, não se correlacionaram com determinantes clínicos de atividade da doença, tais como rigidez matinal em minutos ($r= 0,24$, $p= 0,15$), índice de avaliação da dor por escala análoga visual ($r= 0,29$, $p= 0,08$), avaliação global da doença pelo paciente ($r= 0,10$, $p= 0,55$) e avaliação global médica da doença ($r= 0,15$, $p= 0,38$). Por outro lado os níveis de prolactina se correlacionaram com a contagem das articulações

sensíveis ($r= 0,37$, $p=0,02$) e com a contagem das articulações com edema ($r= 0,41$, $p= 0,01$) (Tabela 10) (Gráfico 5 e 6).

TABELA 10 - CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE PROLACTINA COM VARIÁVEIS CLÍNICAS DE ATIVIDADE DA DOENÇA

n	Artrite reumatóide (grupo I)	artrite reumatóide(em uso de cloroquina)	artrite reumatóide (sem uso de cloroquina)
Rigidez matinal	$r = 0,24$ $p = 0,15$	$r = -0,19$ $p = 0,67$	$r = 0,24$ $p = 0,20$
Dor - escala análoga visual	$r = 0,29$ $p = 0,08$	$r = -0,12$ $p = 0,78$	$r = 0,31$ $p = 0,10$
Avaliação global da doença (médica)	$r = -0,15$ $p = 0,38$	$r = -0,12$ $p = 0,78$	$r = 0,26$ $p = 0,16$
Avaliação global da doença (paciente)	$r = 0,10$ $p = 0,55$	$r = 0,02$ $p = 0,95$	$r = 0,20$ $p = 0,29$
Contagem das articulações sensíveis	$r = 0,37$ $p = 0,02$	$r = -0,60$ $p = 0,15$	$r = 0,44$ $p = 0,01$
Contagem das articulações com edema	$r = 0,41$ $p = 0,01$	$r = -0,49$ $p = 0,25$	$r = 0,45$ $p = 0,01$

Testes de correlação de Pearson.
Correlação significativa - $p < 0,05$

GRÁFICO 5 - PROLACTINA VS CONTAGEM ARTICULAÇÕES SENSÍVEIS**GRÁFICO 6 - PROLACTINA VS CONTAGEM ARTICULAÇÕES COM EDEMA**

No subgrupo de pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina, níveis de prolactina não se correlacionaram com determinantes clínicos de atividade da doença.

No subgrupo de pacientes com artrite reumatóide não usando cloroquina, níveis de prolactina correlacionaram com a contagem de articulações sensíveis ($t= 0,44$, $p= 0,01$) e com a contagem de articulações com edema ($t= 0,45$ $p= 0,01$).

Não houve correlação significativa entre os níveis séricos de prolactina, com os níveis da velocidade de hemossedimentação na primeira hora no grupo I ($r= -0,006$, $p= 0,97$) (Tabela 11).

TABELA 11 - CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE PROLACTINA COM PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATÓIDE

Grupo	n	Velocidade de hemossedimentação	Proteína C reativa	Fator reumatóide
Artrite reumatóide (grupo I)	35	$r= -0,006$ $p= 0,97$	$r= 0,29$ $p= 0,08$	$r= 0,09$ $p= 0,60$
Artrite reumatóide (uso de cloroquina)	7	$r= -0,20$ $p= 0,66$	$r= -0,13$ $p= 0,76$	$r= -0,04$ $p= 0,92$
Artrite reumatóide (sem uso de cloroquina)	28	$r= 0,01$ $p= 0,94$	$r= 0,37$ $p= 0,05$	* $r= 0,03$ $p= 0,85$

* $n = 23$

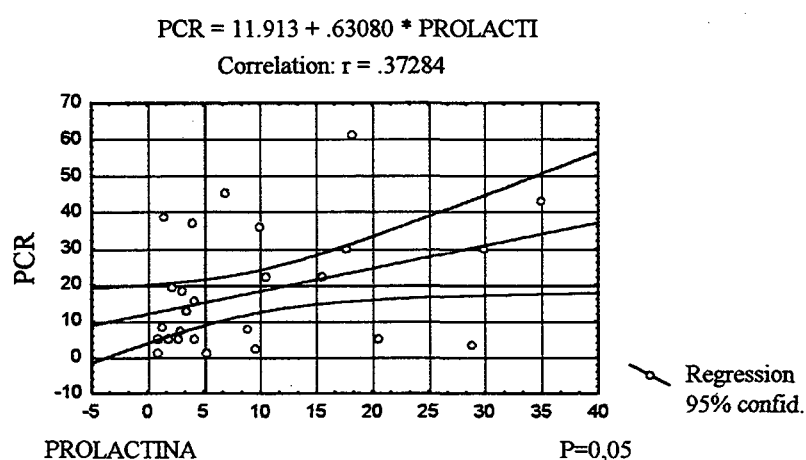
Correlações estatisticamente significante com $p < 0,05$

Não houve correlação significativa entre os níveis de prolactina sérica e os níveis de proteína C reativa no grupo I ($r= 0,29$, $p= 0,08$).

Em relação ao fator reumatóide, os níveis de prolactina sérica também não tiveram correlação positiva. ($r= 0,09$, $p= 0,60$).

O subgrupo dos pacientes com artrite reumatóide, que não estavam em uso de cloroquina, não tiveram correlação positiva dos níveis de prolactina com a velocidade de hemossedimentação ($r= 0,013$, $p= 0,94$), e com o fator reumatóide ($r=0,03$, $p= 0,85$), mas tiveram correlação com os níveis de proteína C reativa ($r= 0,37$, $p= 0,05$) (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 - CORRELAÇÃO PROLACTINA VS PCR



O subgrupo dos pacientes com artrite reumatóide que estavam em uso de cloroquina não tiveram correlação positiva dos níveis de prolactina, com a velocidade de hemossedimentação ($r= -0,20$, $p= 0,66$), com os níveis fator reumatóide ($r= -0,04$, $p= 0,92$) e com os níveis de proteína C reativa ($r= -0,13$, $p= 0,76$).

6 - DISCUSSÃO

Em investigações prévias nos pacientes com doenças reumáticas auto-imunes diversas, tais como lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e artrite reumatóide juvenil soropositivas para o fator antinuclear, níveis elevados de prolactina tem sido encontrados (JARA et al., 1992; ANAYA et al., 1994; MCMURRAY et al., 1995). Nos pacientes com artrite reumatóide, os níveis de prolactina encontrados têm sido discordantes.

Nosso estudo, realizado numa população de pacientes com artrite reumatóide, todos em fase de atividade da doença, em acompanhamento ambulatorial e na vigência de tratamento reflete uma amostra homogênea de pacientes representativa da doença.

O tempo médio de doença nos pacientes com artrite reumatóide corrobora o diagnóstico de artrite reumatóide, uma vez que formas frustras de poliartrite reumatóide simile de duração temporária foram afastados.

Devido as alterações descritas dos níveis de prolactina em relação a faixa etária que mostram níveis elevados em mulheres idosas, em relação a pacientes jovens (VEKEMANS e ROBYN, 1975; GOVONI et al., 1983), e devido as alterações

descritas em relação ao sexo (ROLANDI et al., 1982; BLACKMAN et al., 1986), a faixa etária e o sexo do grupo dos pacientes com artrite reumatóide e do grupo controle foram semelhantes.

Quanto as características clínicas dos nossos pacientes com artrite reumatóide a presença de manifestações extra-articulares foi incomum, estando presente em apenas 4 pacientes. Além disso, nenhum dos pacientes com artrite reumatóide ou do grupo controle apresentavam manifestações clínicas de galactorrêia.

Os pacientes com artrite reumatóide foram predominantemente soropositivos para o fator reumatóide (85,7%) e do ponto de vista funcional mais frequentemente pertenciam à classe funcional 2 e 3 (80%).

Em relação ao uso de drogas, neurolépticos como clorpromazina e haloperidol que são antagonistas da dopamina e podem aumentar a secreção de prolactina, foram considerados critérios de exclusão já que a prolactina tem o controle de inibição de secreção pela dopamina. Outras drogas com ação semelhante, incluem alfa-metil-dopa, metoclopramida e reserpina. Assim, os pacientes estudados também não faziam uso dessas drogas. Cimetidine e ranitidina por interferir com níveis de prolactina também não foram usados (JANSEN et al., 1983).

Durante a gestação, as pacientes com artrite reumatóide tendem a apresentar melhora importante das queixas articulares e os níveis de prolactina sérica aumentam progressivamente (TYSON et al., 1972). Também, os sintomas da artrite reumatóide tendem a ser menos intensos durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando estrogênio, progesterona e níveis de prolactina aumentam (LATMAN, 1983; RUDGE et al., 1983). Com estas considerações, neste estudo não foram admitidas

pacientes gestantes e a coleta da prolactina se deu na fase folicular do ciclo menstrual naquelas pacientes com ciclo menstrual normal.

O uso de estrogênio tem um efeito preventivo na artrite reumatóide na mulher na perimenopausa ou pós-menopausa (VANDERBROUCKE et al., 1986; JORGENSEN et al., 1996). Por outro lado, estradiol é um importante estimulador da secreção de prolactina, ambos em homens e mulheres, e o uso de contraceptivos orais eleva a concentração da prolactina sérica nas mulheres (HWANG et al., 1986). Nas pacientes deste estudo nenhuma das pacientes fazia uso de estrogênio oral na forma de contraceptivo oral ou reposição hormonal na pós-menopausa.

No nosso estudo os níveis séricos de prolactina sérica basal foram normais nos pacientes com artrite reumatóide, exceto em 4 pacientes apenas, em que os níveis foram acima de 20 ng/ml. No grupo controle, todos tinham níveis de prolactina sérica normais, com 1 paciente apenas que apresentou valor de 20,1 ng/ml.

Não houve diferença significativa dos níveis de prolactina basal média entre os pacientes com artrite reumatóide e o grupo controle ($p= 0,10$) (Gráfico 3). Estes resultados estão de acordo com alguns estudos prévios (BERCZI, 1987; GORDON et al., 1988; CUTOLO et al., 1988; McCAIN e TILBE, 1989; FERRACCIOLI et al., 1990; NAGY et al., 1991; HEDMAN et al., 1992; JARA et al., 1992; TEMPL et al., 1996; HUANG e CHOU, 1997). Por outro lado, este estudo não concorda com outros achados, em que alguns autores descrevem níveis elevados de prolactina sérica basal média em artrite reumatóide comparando com grupos controle, conforme já relatamos anteriormente (CHIKANSA et al., 1993; MATEO et al., 1993; MATEO et al., 1994; JORGENSEN et al., 1995 a).

No estudo de Chikansa em 1993, níveis de prolactina sérica em 10 pacientes com artrite reumatóide foram comparados com 10 pacientes controle com osteoartrite ou dor lombar e 10 outros pacientes controle com osteomielite crônica. Níveis foram elevados no período basal, em relação aos pacientes controle ($p=0,0002$) e tiveram um aumento anormal em resposta ao stress da cirurgia. Neste estudo o pequeno tamanho da amostra, a presença de ambos os sexos masculino e feminino distribuídos no grupo de estudo e controle, aliado ao fato de os pacientes terem sido internados, o que pode determinar uma situação de “stress” prejudica a comparação com nossos resultados em desacordo. Corroborando os nossos resultados o mesmo grupo publicou, em outro estudo, resultados de prolactina sérica basal não estatisticamente diferentes de um grupo controle em 7 pacientes com artrite reumatóide ativa e oito pacientes controle (KASSIMOS et al., 1996).

Embora Jorgensen e colaboradores em 1995 (b), tenham publicado resultados de níveis elevados de prolactina basal em artrite reumatóide também em desacordo com o resultado do nosso estudo, resultados contraditórios foram achados pelo mesmo autor em outra publicação com níveis de prolactina basal normal (JORGENSEN et al., 1995 a). Nestes estudos chamam a atenção que a faixa etária da população dos pacientes com artrite reumatóide foram diferentes, com mulheres na pós-menopausa no primeiro estudo e mulheres abaixo de 40 anos no segundo estudo.

Em 1988 Cutolo e colaboradores encontraram níveis de prolactina menores nos pacientes com artrite reumatóide na pré-menopausa em relação a mulheres com artrite reumatóide na pós-menopausa. No nosso estudo os níveis de prolactina foram também pouco menores nas mulheres com artrite reumatóide menores de 50 anos,

quando comparamos com os níveis de prolactina nas mulheres com artrite reumatóide acima de 50 anos. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,37$).

Além dos níveis de prolactina sérica basal elevada em pacientes com artrite reumatóide, Chikansa (1993) e Jorgensen (1995 b) encontraram uma resposta aumentada dos níveis de prolactina sérica ao TRH, e uma resposta diminuída do cortisol ao CRH, o que leva a um estado de desregulação da hipófise frente ao stress crônico na artrite reumatóide, com um predomínio da prolactina, um hormônio imunestimulador importante, se contrapondo aos efeitos do cortisol.

No nosso estudo, níveis de prolactina média nos pacientes com artrite reumatóide e anemia foram maiores, em relação as pacientes com hematócrito normal (acima de 36%) ($p=0,01$). A relação entre a prolactina e anemia nos pacientes com artrite reumatóide, já tem sido descrita, sendo que em um estudo relatado, pacientes com anemia e contagem de reticulócitos elevada apresentaram níveis de prolactina aumentada, em relação aos pacientes com contagem de reticulócitos diminuída (NAGY et al., 1991). Vale a pena ressaltar que prolactina estimula a eritropoiese, e especula-se que ela possa ligar-se a receptores da eritropoietina na medula óssea (JEPSON e LOWENSTEIN, 1964; JEPSON e LOWENSTEIN, 1967;). Assim, a relação da prolactina com anemia, encontrada no nosso estudo e de Nagy e colaboradores, mostra que a relação da prolactina e eritropoiese em artrite reumatóide deve ser interferida por inúmeros outros fatores, como o papel das citocinas nas anemias das doenças inflamatórias crônicas.

No nosso estudo, os níveis de prolactina basal foram menores naqueles pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina em relação aos que não

usavam cloroquina, embora sem significância estatística ($p= 0,07$) (Tabela 8). Quando comparamos os níveis de prolactina basal no grupo de pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina, com o grupo controle, tivemos níveis significativamente menores naqueles ($p= 0,00001$). Estes resultados vem ao encontro do fato que cloroquina inibe a secreção de prolactina de células da hipófise anterior cultivadas *in vitro* (CONCONI e WALKER, 1984).

Tivemos um paciente com artrite reumatóide em uso de d-penicilamina, o qual teve um valor de prolactina basal de 15,6 ng/ml, acima da média do grupo de 7,8 ng/ml. Devido ao fato de termos apenas um paciente em uso d-penicilamina, não podemos tirar conclusões finais a este tópico, mas sabe-se que d-penicilamina foi associado com aumento da mama em pacientes com esclerose sistêmica. Nesses casos, prolactina teve um papel indutor (KAHL et al., 1985). Por outro lado, níveis de prolactina sérica normais em pacientes com artrite reumatóide usando d-penicilamina já foram descritos (NAGY et al., 1991).

Um achado importante no nosso estudo é que também não houve diferença dos níveis de prolactina basal nos pacientes com artrite reumatóide quando excluímos aqueles em uso de cloroquina, em relação ao grupo controle ($p= 0,44$).

Dentre os determinantes clínicos de atividade da doença na artrite reumatóide, encontramos uma correlação positiva dos níveis de prolactina com a contagem do número de articulações sensíveis ($p= 0,02$) e com a contagem de articulações com edema ($p= 0,01$). Esta correlação foi encontrada também quando avaliamos separadamente o subgrupo de pacientes com artrite reumatóide sem uso de cloroquina, mas não ocorreu no subgrupo em uso de cloroquina.

Não encontramos correlação dos níveis de prolactina na artrite reumatóide com determinantes laboratoriais de atividade da doença, como a velocidade de hemossedimentação na primeira hora e com o fator reumatóide.

No subgrupo dos pacientes com artrite reumatóide sem uso de cloroquina, tivemos correlação significativa dos níveis de prolactina apenas com os níveis de proteína C reativa ($p=0,05$).

Citocinas como IL-6 são importantes na indução hepática da síntese de proteínas de fase aguda na artrite reumatóide. A IL-6 correlaciona-se com a velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, assim como com o fator reumatóide na artrite reumatóide (DASGUPTA et al., 1992; MADHOK et al., 1993). Por outro lado, IL-6 estimula a liberação de prolactina (SPANGELO et al., 1989), assim a correlação dos níveis de prolactina com os níveis de provas de fase aguda podem ser justificados.

No nosso estudo o grupo controle foi constituído de pacientes com fibromialgia e osteoartrite, uma vez que estes pacientes têm uma doença associada a "stress" e dor, e faziam uso de antiinflamatórios não hormonais, similar aos pacientes com artrite reumatóide. Além disso, inúmeros estudos têm definido níveis de normalidade dos níveis de prolactina nestas patologias (MCCAIN e TILBE, 1989; JARA et al., 1992; ADLER et al., 1996; CALLABERO-URIBE et al., 1996).

Embora nos nossos pacientes com artrite reumatóide, encontramos níveis normais de prolactina basal sem diferença significativa com o grupo controle, tivemos quatro pacientes com níveis anormais de prolactina, o que pode ser justificado por ser esta uma patologia dolorosa.

Os níveis normais de prolactina na maior parte dos nossos pacientes com artrite reumatóide e os resultados diversos na literatura, podem refletir a relação complexa da liberação de prolactina frente as diversas citocinas que estão envolvidas na resposta imune dos pacientes com artrite reumatóide ativa. Já que ao contrário da IL-6 que estimula a liberação de prolactina, Schettini e colaboradores (1996) relataram que IL-1 beta é capaz de inibir a liberação da prolactina em camundongos por ação direta nas células da hipófise anterior. Assim, a normalidade da prolactina nos nossos pacientes com artrite reumatóide podem refletir o desequilíbrio nos níveis de citocinas que participam da atividade da doença, e que tem efeitos variáveis na regulação da secreção de prolactina.

Os níveis de prolactina nos pacientes com artrite reumatóide também podem ser interferidos por situações de “stress”, como demonstrado por Matt e colaboradores (1994). Naquele estudo 16 pacientes do sexo feminino com artrite reumatóide apresentaram sinais de ativação das células T caracterizado pelo aumento dos níveis de receptores de IL-2 e células Dr positivas durante períodos de “stress”, e esta ativação de células T correlacionou com níveis plasmáticos de prolactina e estradiol.

Resultados discordantes por diversos grupos, com metodologia semelhante a nossa, têm sido encontrados também em outras doenças reumáticas como em pacientes com lupus eritematoso sistêmico, em que hiperprolactinemia correlacionando com atividade de doença foi encontrada por alguns (FOLOMEEV et al., 1990; JARA et al., 1992; MCMURRAY et al., 1992) e não confirmada por outros (PAUZNER et al., 1994; STOLTE et al., 1996; OSTENDORF et al., 1996).

Bromocriptine, um agonista dopaminérgico que inibe a secreção de prolactina, tem sido usado em algumas doenças reumáticas como síndrome de Reiter, artrite psoriática e lúpus eritematoso sistêmico, com bons resultados (BRAVO et al., 1992; BRAVO et al., 1992 b; WEBER e FREY, 1986; NEMEHYEI et al., 1996).

A eficácia do uso de bromocriptine nas doenças reumáticas pode não ser por um efeito antiprolactínico, uma vez que alguns dos pacientes não apresentavam hiperprolactinemia (BRAVO et al., 1992; BRAVO et al., 1992 b; EULRY et al., 1996).

Em artrite reumatóide, recentemente Mader (1997) usou bromocriptine 5 mg a noite em cinco pacientes com artrite reumatóide refratária, os quais não tinham respondido a pelo menos duas drogas anti-reumáticas modificadoras da doença. Em três pacientes houve melhora, porém em apenas dois a melhora foi sustentada, sugerindo que alguns pacientes com artrite reumatóide podem melhorar com o uso de bromocriptine. Neste estudo também não houve correlação dos níveis de prolactina com atividade da doença. Assim, uso de doses maiores de bromocriptine em estudos com maior número de pacientes com artrite reumatóide podem ser justificados.

Finalmente, podemos dizer que na nossa amostra de pacientes com artrite reumatóide, os níveis de prolactina basal, sem estímulo com TRH foram normais e não diferentes do grupo controle. Com exceção da correlação com o número de articulações dolorosas e com edema, e da correlação com a proteína C reativa, no subgrupo sem uso de cloroquina não encontramos correlação com outros parâmetros de atividade da doença.

7 - CONCLUSÕES

A determinação dos níveis de prolactina em 35 pacientes do sexo feminino portadoras de artrite reumatóide, comparadas com um grupo controle de pacientes do mesmo sexo e com patologias dolorosas não inflamatórias, nos permitem afirmar:

- 1 - Os níveis de prolactina sérica basal nos pacientes com artrite reumatóide são normais, e não diferentes do grupo controle.
- 2 - Níveis de prolactina basal na artrite reumatóide correlacionaram apenas com o número de articulações sensíveis e com o número de articulações com edema, não correlacionando com a intensidade da dor, tempo de rigidez matinal, avaliação global da doença do ponto de vista do médico e do ponto de vista do paciente.
- 3 - Níveis de prolactina sérica basal correlacionaram com níveis de proteína C reativa, apenas no subgrupo de pacientes com artrite reumatóide, sem uso de cloroquina.
- 4 - Não há vantagem na dosagem dos níveis de prolactina como parâmetro para acompanhamento dos pacientes com artrite reumatóide.

ANEXO I

ANEXO I

CRITÉRIOS REVISADOS DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE REUMATISMO PARA CLASSIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATÓIDE (Arnett et al., 1988)

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1 - Rigidez matinal	- Rigidez matinal articular ou periarticular, com duração maior ou igual a 1 hora antes da melhora máxima.
2 - Artrite de 3 ou mais áreas articulares	- Pelo menos 3 áreas articulares de 14 áreas possíveis (interfalangiana proximal, metacarpo-falangiana, punho, cotovelo, joelho, tornozelo, metatarso-falangiana), direita ou esquerda, com edema de partes moles e ou derrame articular observado por um médico.
3 - Artrite das articulações das mãos	- Pelo menos uma área articular com edema (como definido acima) em um punho, articulação metacarpo-falangiana ou articulação interfalangiana proximal.
4 - Artrite simétrica	- Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definido em 2) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral das interfalanganas proximais, metacarpo-falanganas ou metatarso-falanganas sem simetria absoluta é aceitável).
5 - Nódulos reumatóides	- Nódulos subcutâneos sobre proeminências

- 6 - Fator reumatóide sérico
- 7 - Alterações radiográficas
- Demonstração de quantidades anormais de fator reumatóide sérico por qualquer método, pelo qual o resultado tenha sido positivo em menos do que 5% dos controles normais.
 - Alterações radiográficas típicas de artrite reumatóide nas radiografias de mãos e punhos postero-anterior, as quais devem incluir erosões, osteopenia periarticular ou justa-articular
- Pelo menos 4 destes critérios devem estar presentes. Critérios 1 ao 4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas. Pacientes não devem ser designados como tendo artrite reumatóide clássica, definida ou provável.

ANEXO II

ANEXO II

CRITÉRIO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE FIBROMIALGIA DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (Wolfe, Smythe, Yunus, 1990)

1 - HISTÓRIA DE DOR DIFUSA

DEFINIÇÃO: Dor é considerado difusa, quando todas as citações seguintes estão presentes : dor no lado esquerdo do corpo, dor no lado direito do corpo, dor acima da cintura, dor abaixo da cintura. Além disso, dor no esqueleto axial (coluna cervical, tórax anterior, coluna dorsal, coluna lombar) devem estar presente. Nesta definição dor no ombro ou região glútea é considerado como dor no lado envolvido. Dor lombar é considerado como dor no segmento inferior.

2 - DOR EM 11 DE 18 PONTOS SENSÍVEIS NA PALPAÇÃO DIGITAL

DEFINIÇÃO: DOR A PALPAÇÃO DIGITAL DEVE ESTAR PRESENTE EM PELO MENOS 11 DOS 18 SEGUINTE PONTOS SENSÍVEIS:

- Occipital - bilateral, na inserção dos músculos suboccipitais.
- Cervical inferior - bilateral, nos aspectos anteriores dos espaços intertransversos de C5 a C7.
- Trapézio - bilateral, no ponto médio do bordo superior.
- Supra-espinhoso - bilateral, nas origens do músculo supra-espinhoso, acima da espinha da escápula próximo ao bordo medial.
- Segunda costela - bilateral, na segunda junção costo-condral, apenas lateral as junções, na superfície superior.
- Epicondilo lateral - bilateral, 2 cm distal aos epicôndilos.
- Glúteo - bilateral, nos quadrantes superior e externo da região glútea.
- Trocanter maior - bilateral, posterior a proeminência trocantérica.
- Joelhos - bilateral, na face medial, proximal a linha articular.

* Para proposta de classificação, pacientes serão classificados como portadores de fibromialgia se ambos os critérios estiverem presentes. Dor difusa deve estar presente por pelo menos 3 meses. A presença de uma segunda doença clínica não exclui o diagnóstico de fibromialgia.

A palpação digital deve ser realizada com uma força aproximada de 4 kilogramas. Para um ponto sensível ser considerado positivo o paciente deve citar que a palpação foi dolorosa. Sensível não significa ser considerado doloroso.

ANEXO III

ANEXO III

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO E RELATO DE OSTEOARTRITE DE MÃO DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

(Altman et al., 1990)

Dores na mão, ou rigidez e três ou quatro dos seguintes aspectos:

- Aumento de partes ósseas de duas ou mais articulações selecionadas.
- Aumento de partes ósseas de duas ou mais articulações interfalangianas distais.
- Menos do que 3 articulações metacarpo-falangianas com edema.
- Deformidade de pelo menos uma de 10 articulações selecionadas.

* As 10 articulações selecionadas são a segunda e terceira interfalangiana distal, a segunda e terceira interfalangiana proximal, e a primeira articulação carpo-metacárpica de ambas as mãos. Este método de classificação tem sensibilidade de 94% e especificidade de 87%.

ANEXO IV

ANEXO IV

CRITÉRIO PARA CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOARTRITE DO QUADRIL

(Altman et al., 1991)

Dor no quadril e pelo menos 2 dos seguintes 3 aspectos:

- Hemossedimentação menor que 20 mm na 1ª hora
- Osteófitos radiográficos femorais ou acetabular;
- Redução do espaço articular (superior, axial e ou medial)

* Este método de classificação tem sensibilidade de 89% e especificidade de 91%.

ANEXO V

ANEXO V

CRITÉRIO CLÍNICO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE OSTEOARTRITE IDIOPÁTICA DO JOELHO, DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (Altman et al., 1986)

Dor no joelho e pelo menos 3 dos 6 aspectos:

- Idade maior que 50 anos;
- Rigidez menor que 30 minutos;
- Crepitação articular;
- Aumento ósseo;
- Sensibilidade óssea;
- Ausência de calor a palpação;

**** Sensibilidade - 95%; Especificidade - 69%.**

ANEXO VI

ANEXO VI

PROTOCOLO - ARTRITE REUMATÓIDE E PROLACTINA

- Data do preenchimento:
- Nome:
- Sexo:
- Idade:
- Cor:
- Local de nascimento:
- Procedência:
- Registro:
- Endereço:
- Telefone:
- Critérios Diagnósticos da ACR:
- Duração da doença:
- Classe funcional da ACR:

- Drogas:
 - Antiinflamatório não hormonal -
 - Corticóides -
 - DMARD -
 - Cimetidine -
 - Ranitidina -
 - Haloperidol -
 - Clorpromazina -
 - Difenilhidantoína -
 - Metildopa -
 - Captopril -

- Imunossupressor -
 - Metoclopramida -
 - Estrógenos -
 - Opióides -
 - Verapamil -
 - Reserpina -
 - Bromocriptine -
-
- Manifestações extra-articulares:
 - Nódulos reumatóides -
 - Sind. Felty -
 - Hepática -
 - Pulmonar -
 - Cardíaca -
 - Ocular -
 - Neurológica -
 - Muscular -
 - Renal -
 - Amiloidose -
 - Vasculite -
-
- Atividade de doença:
 - Rigidez matinal (minutos) -
 - Avaliação global (médica) - escala análoga visual (0-10 cm) -
 - Avaliação global (paciente) - escala análoga visual (0-10 cm) -
 - Contagem de articulações sensíveis -
 - Contagem de articulações com edema -
 - Avaliação da dor (paciente) - escala análoga visual (0-10 cm)
-
- Critérios de remissão da doença (5 à 6 critérios):
 - () Rigidez matinal ausente ou menor que 15 minutos;
 - () Ausência de fadiga;
 - () Ausência de dor articular (história);
 - () Ausência de sensibilidade articular;
 - () Ausência de edema articular ou edema na bainha tendinosa;
 - () VHS normal;

- **História:**
 - Aleitamento -
 - Número de filhos -
 - Amenorréia -
 - Data do ciclo menstrual -

- **Exame físico:**
 - Bócio -
 - Galactorréia -

- **Análise laboratorial:**
 - VHS -
 - Proteína C reativa -
 - Hematócrito -
 - Hemoglobina -
 - Plaquetas -
 - Creatinina -
 - Fator reumatóide -
 - Uréia -
 - TSH, T3, T4 -
 - Eletroforese de proteínas -
 - Prolactina -

ANEXO VII

ANEXO VII

CRITÉRIOS REVISADOS DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA PARA CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FUNCIONAL NA ARTRITE REUMATÓIDE (Hochberg et al., 1992)

- **CLASSE I**

- Capacidade completa para realizar atividades comuns da vida diária (higiene, alimentação, lazer, trabalho, escola).

- **CLASSE II**

- Limitação para atividade de lazer e esporte.

- **CLASSE III**

- Limitação para atividades usuais, exceto higiene própria e alimentação.

- **CLASSE IV**

- **Limitação para todas as atividades usuais, inclusive higiene própria e alimentação.**

ANEXO VIII

ANEXO VIII

CRITÉRIOS DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA DE REMISSÃO CLÍNICA DA ARTRITE REUMATÓIDE (Pinals et al., 1981)

- Um mínimo de cinco das seguintes variáveis, por pelo menos dois meses consecutivos:
 - Rigidez matinal menor que 15 minutos;
 - Ausência de fadiga;
 - Ausência de sensibilidade articular ou dor a mobilização;
 - Ausência de edema de partes moles ou bainhas tendinosas;
 - Velocidade de hemossedimentação menor que 30 mm (mulheres) ou 20 mm(homens)
 - Ausência de dor articular (pela história)

- Exclusões proibindo uma designação de remissão clínica completa:
 - Manifestações clínicas de vasculite ativa;
 - Pericardite;
 - Pleurite;
 - Miosite e/ou perda de peso recente inexplicada ou febre secundária a artrite reumatóide.

Estes critérios descrevem remissão espontânea ou um estado de supressão induzido por drogas, o qual simula remissão espontânea.

Nenhuma explicação alternativa pode ser considerada para a falta do preenchimento de qualquer requisito.

9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHO, K.; PALUSUO, T.; KURKI, P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis.

Diagnostic and pathogenetic implications. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 23, p. 379-87, 1994.

ALBANI, S.; CARSON, D.A. A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunol. Today**, v. 17, p. 466-70, 1996.

ALBANI, S.; CARSON, D.A. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.

In: KOOPMAN, WJ. **Arthritis and allied conditions**. 13.ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997. p. 979-92.

ALTMAN, R.; ASCH, E.; BLOCH, G. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis Rheum.**, v. 29, p. 1039-49, 1986.

ALTMAN, R.; ALARCÓN, G.; APPELROUTH, D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 1601-10, 1990.

ALTMAN, R.; ALARCÓN, G.; APPELROUTH, D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p. 505-14, 1991.

ANAYA, J.M.; GUTIERREZ, M.A.; SCOPELITIS, E.; CITERA, G.; SILVEIRA, L.H.; ESPINOZA, L.R. Hyperprolactinemia in primary Sjögren syndrome. **Eur. J. Med.**, v. 1, p. 337-42, 1992.

APPELBOOM, T.; DE BOELPAEPE, C.; EHERLICH, G.E.. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. **Jama**, v. 245, p. 483-6, 1981.

AREND, W.P.; DAYER, J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 151-60, 1995.

ARNER, E.C.; HARRIS, R.R.; DIMEO, T.M.; COLLINS, R.C.; GALBRAITH, W. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits proteoglycan breakdown in antigen-induced but not polyclonal induced arthritis in the rabbit. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 1338-46, 1995.

ARNETT, F.C.; EDWORTHY, S.M.; BLOCH, D.A. ; MCSHANE, D.J.; FRIES, J.F.; COOPER, N.S.; HEADLEY, L.A.; KAPLAN, S.R.; LIANG, M.H.; LUTHRA, H.S.; MEDSGER, T.A.; MITCHELL, D.M. NEUSTADT, D.H.; PINALS, R.S.; SCHALLER, J.G.; SHARP, J.T.; WILDER, RL.; HUNDER, G.G. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** v. 31, p. 315-24, 1988.

ARISAWA, M.; SNYDER, G.; YU, W.H. Physiologically significant innibitory hypothalamic action of substance p on prolactin release in the male rat. **Neuroendocrinology**, v. 52, p. 22-7, 1990.

BAILER, R.T.; LAZO, A. . ; HARISDANGKUL, V.; EHRLICH, G.D.; GRAY, L.S.; WHISLER, R.L.; BLAKESLEE, JR. Lack of evidence for human T cell lymphotropic virus type I or II infection in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2217-24, 1994.

BARRERA, P.; BOERBOOMS, A.M.T.; DEMACKER, P.N.M.; VAN DE PUTTE, L.B.A ., GALLATI, H.; VAN DER MEER, J.W.M. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose of methotrexate. **Br. J. Rheumatol.**, v. 33, p. 1017-24, 1994.

BARTON, J.C.; PRASTHOFER, E.F.; EGAN, M.L. Rheumatoid arthritis associated with expanded populations of granular lymphocytes. **Ann. Intern. Med.**, v. 104, p. 314, 1986.

BATHON, J.M.; HWANG, J.J.; SHIN, L.H.; PRECHT, P.A. ; TOWNS, M.C.; HORTON, W.E. JR. Type VI collagen specific messenger RNA is expressed constitutively by cultured human synovial fibroblasts and is suppressed by interleukin-1. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1350-6, 1994.

BERCZI, I.; NAGY, E. Effect of prolactin and growth hormone on hemolymphopoietic tissue and immune function. In: BERCZI, I.; KOWACS, K. **Hormones and Immunity**. Lancaster MTP., 1987 b. p. 145-71.

BERCZI, I.; COSBY, H.; HUNTER, T.; BARAGAR, F.; MCNEILLY, A. S.; FRIESEN, H.G. Decreased bioactivity of circulating prolactin in patients with rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 26, p. 433-6, 1987 b.

BERNTON, E.W.; BEACH, J.E.; HOLADAY, J.W.; SMALLRIDGE, R.C.; FEIN, H.G. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin 1 on pituitary cells. **Science**, v. 238, p. 519-21, 1987.

BERNTON, E.W.; MELTZER, M.S.; HOLADAY, T.W. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic. **Science**, v. 239, p. 401-4, 1988.

BESEDOVSKY, H.O. ; DEL REY, A. ; KLUSMAN, I.; FURUKAWA, H.;
ARDITI, G.M.; KABERSCHI, A. Cytokines as modulators of the
hypothalamus, pituitary-adrenal axis. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 40, p.
613-8, 1991.

BLACKMAN, M.R.; KOWATCH, M.A. ; WEHMANN, R.E.; HARMAN, S.M.
Basal serum prolactin levels and prolactin responses to constant infusion of
thyrotropin releasing hormone in healthy aging men. **J. Gerontol.**, p. 699-705,
1986.

BLALOCK, J.E.; SMITH, E.M. A complete regulatory loop between the immune
and neuroendocrine systems. **Fed. Proc.**, v. 44, p. 108-11, 1985.

BRAVO, G.; ZAZUETA, B.; GRAEF, A. ; JARA, L.J.; LAVALLE, C. Refractory
Reiter's Syndrome: favorable response to bromocriptine therapy. **Arthritis
Rheum.**, Suppl. 35:S 133, 1992 a.

BRAVO, G.; ZAZUETA, B.; LAVALLE, C. An acute remission of Reiter's
syndrome in male patients treated with bromocriptine. **J. Rheumatol.**, v. 19, p.
747-50, 1992 b.

BREITNER, S.; STORKEL, S.; REICHEL, W.; LOSS, M. Complement
components C1q, C1r/C1s, and C1 INH in rheumatoid arthritis: correlation of in

situ hybridization and northern blot results with function and protein concentration in synovium and primary cell culture. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 492-8, 1995.

BRENNAN, F.M.; FIELD, M.; CHU, C.Q.; FELDMANN, M.; MAINI, R.N.
Cytokine expression in rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 30, p. 76-80, 1991.

BRENNAN, F.M.; MAINI, R.N.; FELDMANN, M. TNF-alfa: a pivotal role in rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 31, p. 293-8, 1992.

BRENNAN, F.M.; GIBBONS, D.L.; COPE, A .P.; KATSIKIS, P.; MAINI, R.N.; FELDMANN, M. TNF inhibitor are produced spontaneously by rheumatoid and osteoarthritic synovial joint cell cultures: evidence of feedback control of TNF action. **Scand J. Immunol.**, v. 42, p. 158-65, 1995.

BRENNAN, P.; SILMAN, A.J. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 808-13, 1994.

BRENNAN, P.; OLLIER, B.; WORTHINGTON, J.; HAJEER, A.; SILMAN, A.
Are both genetic and reproductive associations with rheumatoid arthritis linked to prolactin? **Lancet**, v. 348, p. 106-9, 1996.

BUSKILA, D.; SUKENIK, S.; HOLCBERG, G.; HOROWITZ, J. Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia.

J. Rheumatol., v. 18, p. 611-2, 1991.

CABALLERO-URIBE, C.V.; MUVDI, J.; NAVARRO, E. DAZA, J; RUIZ, E.; QUIN, C.; FALS, O. Fibromyalgia, stress related diseases and hyperprolactinemia. **Arthritis Rheum.**, v. 39, Suppl. 9, p. 96, 1996.

CAMORATTO, A.M.; GRANDISON, L. Platelet - activating factor stimulates prolactin release from dispersed rat anterior pituitary cells in vitro. **Endocrinology**, v. 124, p. 1502-6, 1989.

CARSON, D.A. ; TAN, E.M. Apoptosis in rheumatic diseases. **Bull. Rheum. Dis.**, v. 44, p. 1-3, 1995.

CAUGHEY, D.E. The arthritis of constantin IX. **Ann Rheum Dis.**, v. 33, p.77-80, 1974.

CHIKANSA, I.C., PETROU, P.; KINGSLEY, G.; CHROUSOS, G.; PANAYI, G. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 35, p. 1281-8, 1992.

CHIKANZA, I.C.; PETROU, P.; CHROUSOS, G.; KINGSLEY, G.; PANAYI, G.S. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis:

immunopathogenetic and therapeutic implications. **Brit. J. Rheum.**, v. 32, p. 445-8, 1993.

CHIKANSA, I.C.; KINGSLEY, G.; PANAYI, G.S. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin-1 alfa and 1 beta during active rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 600-6, 1995 a.

CHIKANSA, I.C.; ROUX-LOMBARD, P.; DAYER, J.M.; PANAYI, G.S. Disregulation of the in vivo production of interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: pathogenetic implications. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p.642-8, 1995 b.

CHOMARAT, P.; VANNIER, E.; DECHANET, J.; RISSOAN, M.C.; BANCHEREAU, J.; DINARELLO, C.A. ; MIOSSEC, P. Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 beta in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. **J. Immunol.**, v. 154, p. 1432-9, 1995.

COMBE, B.; DIDRY, C.; GUTIERREZ, M. Accelerated nodulosis and systemic manifestation during methotrexate therapy for RA. **Eur. J. Med.**, v. 2, p. 153-6, 1993.

CONCONI, M.V.; WALKER, A .M. Chloroquine affects prolactin secretion and golgi morphology in the mammothroph. **Endocrinology**, v. 114, p. 725-34, 1984.

CRILLY, A .; MADHOK, R.; WATSON, J.; CAPELL, H.A .; STURROCK, R.D.

Production of interleukin-6 by monocytes isolated from rheumatoid arthritis patients receiving second-line drug therapy. **Br. J. Rheumatol.**, v. 33, p. 821-5; 1994.

CRILLY, A .; KOLTA, S.; DOUGADOS, M.; STURROCK, R.D.; AMON, B.;

CAPELL, H.A.; MADHOK, R. Effect of cyclosporin a on interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 54, p.137-9, 1995.

CUTOLO, M.; BALLEARI, E.; GIUSTI, M.; MONACHESI, M.; ACCARDO, S.

Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 13, p. 1019-23, 1986.

CUTOLO, M.; BALLEARI, E.; GIUSTI, M.; MONACHESI, M.; ACCARDO, S.

Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotrophin stimulation. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 1314-7, 1988.

DASGUPTA, B.; CORKILL, M.; KIRKHAM, B.; GIBSON, T.; PANAYI, G.

Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease en rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 19, p. 22-5, 1992.

DEQUEKER, J. Arthritis in flemish paintings (1400-1700). **Br. Med. J.**, v. 1, p. 1203-5, 1977.

DIMATTIA, G.; GELLESEN, B.I.; BOHNET, H. A human b-lymphoblastoid cell line produces prolactin. **Endocrinology**, v. 122, p. 2508-17, 1988.

DOUGADOS, M.; DUCHESNE, L.; AMOR, B. Bromocriptine and cyclosporin combination therapy for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 1333-9, 1988.

EIJSBOUTS, A. ; VAN DEN HOOGEN, F.; LANNIR HERMUS, A.; WAAL MAALETIJT, M.; VAN DE PUTTE, L. Similar response of ACTH, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, Suppl. 9, p. 195, 1996.

EMERY, P.; SPATH, P.; AFFENTRANGER, P.; SCWARZ, H.A.; GOUGH, A. A placebo controlled double-blind study of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with early rheumatoid arthritis (abstract). **Arthritis Rheum.** v. 36, Suppl. 57, 1993.

EMERY, P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis: How early? How aggressive? **Br. J. Rheumatol.**, v. 34, Suppl. 2, p. 87-90, 1995.

EULRY, F.; MAYAUNDON, H.; BAUDUCEAU, B.; LECHEVALIER, D.; CROZES, P.; MAGNIN, J.; CLAUDE-BERTHELOT, C. Blood prolactin under the effect of protirelin in spondylarthropathies. Treatment trial of 4 cases of reactive arthritis and 2 cases of psoriatic arthritis with bromocriptine. **Ann. Med. Interne (Paris)**, v. 147, p. 15-9, 1996.

FELSON, D.T.; ANDERSON, J.J.; BOERS, M.; BOMBARDIER, C.; FURST, D.; GOLDSMITH, C.; KATZ, L.M.; LIGHTFOOT, R.; PAULUS, H.; STRAND, V.; TUGWELL, P.; WEINBLATT, M.; WILLIAMS, H.J.; WOLFE, F.; KIESZAK, S. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 727-35, 1995.

FERRACCIOLI, G.; LAVALIERI, F.; SALAFFI, F. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). (Editorial) **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 869-73, 1990.

FIGUEROA, F.E.; CARRION, F.A.; MARTINEZ, M.E.; RIVERO, S.; MAMANI, I. Bromocriptine induces immunological changes related to disease parameters in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, Suppl. 9, p. 246, 1996.

FIRESTEIN, G.S.; ALVANO-GRACIA, J.M.; MAKI, R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. **J. Immunol.**, v.144, p. 3347-53, 1990.

FIRESTEIN, G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: passive responders or transformed aggressors? **Arthritis Rheum.**, v. 39, p. 1781-90, 1996.

FLOMEEV, M.; PROKAEVA, T.; NASSONOVA, V.; NASSONOVA, E.; MASENKO, V.; OVTRAHT, N. Prolactin levels in men with SLE and RA. **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 1569-70, 1990.

FOX, D.A. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis : new perspective. **Arthritis Rheum.**, v. 40, p. 598-609, 1997.

FRAGA, A. ; JARA, L.; GRAEF, A. Prolactin and gonadal hormones in pregnant SLE patients. **Arthritis Rheum.**, v. 32, Suppl. 24, 1989.

FRANTZ, A .G. Prolactin. **New Engl. J. Med.**, v. 298, p. 201-7, 1978.

GASTON, J.S.H. Cellular immunity in RA. In: KLIPPEL, J.; DIEPPE, P.A. 2 ed. **Rheumatology**. London, Mosby, 1998. 5.10.5-5.10.6.

GOLDENBERG, G.J.; PARASKEVAS, F.; ISRAELS, L.G. Lymphocyte and plasma cell neoplasm associated with auto-immune diseases. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 1, p. 174, 1971.

GOVONI, S.; PASINETTI, G.; TRABUCCHI, M.; INZOLI, M.R.; ROZZINI, R. Plasma prolactin concentrations in a large population of healthy old people. **Br. Med. J.**, v. 287, p. 1107, 1983.

GORDON, D.; BEASTALL, G.H.; THOMSON, J.A. ; STURROCK, R.D. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. **Br. J. Rheumatol.**, v. 27, p. 440-4, 1988.

GRAEF, A.S.; GONZALES, S.S.; BACA, V.R.; RAMIREZ, M.L.; DAZA, L.B.; BLANCO, F.F.; ORTIZ, O.A.; LAVALLE, C.M. High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 72, p. 390-3, 1994.

GRAY, J.; MARSH, P.J.; WALKER, D.J. A search for bacterial DNA in RA synovial fluid using polymer chain reaction. **Br. J. Rheumatol.**, v. 33, p. 997-8, 1994.

GUDBJÖRNSSON, B.; SKOGSEID, B.; OBERG, K.; WIDE, L.; HALGREN, R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in

patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. **J. Rheumatol.**, v. 23, p. 596-602, 1996.

GUTIERREZ, M.A.; CABRERA, G.E.; CUELLAR, M.L.; CTERA, G.; SILVEIRA, L.H.; ESPINOZA, L.R. Prolactin induces autoantibody formation by BPL of normal individuals and SLE patients. **Arthritis Rheum.**, v. 36, Suppl., p. 197, 1993.

HANNONEN, P.; MOTTONEN, T.; OKA, M. Pallindromic rheumatism: a clinical survey of sixty patients. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 16, p. 413-20, 1987.

HART, P.H.; AHERN, M.J.; SMITH, M.D.; FINLAY-JONES, J.J. Comparison of the suppressive effects of interleukin-10 and interleukin-4 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. **Immunology**, v. 84, p. 536-42, 1995.

HARTMAN, D.P.; HOLADAY, J.W.; BERNTON, E.W. Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. **FASEB J.**, V. 3, P. 2194-202, 1989.

HEDMAN, M.; NILSSON, E.; DE LA TORRE, B. Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 10, p. 25-30, 1992.

HEDNER, L.P.; BYNKE, G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 100, p. 618-9, 1985.

HERNANDEZ, L.A.; ROWAN, R.M.; KENEDY, A.C. Thrombocytosis in RA. A clinical study of 200 patients. **Arthritis Rheum.**, v. 6, p. 635, 1975.

HOCHBERG, M.C.; CHANE, R.W.; DWOSH, I.; LINDSEY, S.; PINCUS, T.; WOLFE, F. The American College of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 35, p. 498-502, 1992.

HOWARD, M.; O'GARRA, A. Biological properties of IL-10. **Immunol. Today**, v. 13, p. 198-200, 1992.

HUANG, C.M.; CHOU, C.T. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. **Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)**, v. 59, p. 37-41, 1997.

HWANG, P.L.; NG, C.S.; CHEONG, S.T. Effect of oral contraceptives on serum prolactin: a longitudinal study in 126 normal premenopausal women. **Clin. Endocrinol.**, v. 24, p. 127-33, 1986.

IWAKURA, Y.; SAIJO, S.; KIOKA, Y.; ET AL. Autoimmunity induction by human T cell leukemia virus type 1 in transgenic mice that develop chronic inflammatory

arthropathy resembling rheumatoid arthritis in humans. **J. Immunol.**, v. 155, p. 1588-98, 1995.

JACOBY, R.K.; JAYSON, M. IV; COSH, J.A. . Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 year follow up. **Br. Med. J.**, v. 2, p. 96-100, 1973.

JAIN, R.; LIPSKY, P. Treatment of rheumatoid arthritis. **Med. Clin. North Am.**, v. 81, p. 157-81, 1997.

JANSEN, R.T.; COLLEN, M.J.; PANDOL, S.J.; ALLENDE, H.D.; RAUFMAN, J.P.; BISSONETTE, B.M.; DUNCAN, W.C.; DURGAN, P.L.; GILLIN, J.C.; GARDNER, J.D. Cimetidine - induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. **N. Engl. J. Med.**, v. 308, p. 883-8, 1983.

JARA, L.J.; LAVALLE, C.; FRAGA, A.; GOMEZ-SANCHEZ, C.; SILVEIRA, L.H.; MARTINEZ-OSUNA, P.; GERMAIN, BERNARD, F.; ESPINOSA, L.R. Prolactin, immunoregulation and auto-immune diseases. **Arthritis Rheum.**, v. 20, p. 273-84, 1991.

JARA-QUEZADA, L.; GRAEF, A.; LAVALLE, C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatology**, v. 18, p. 349-53, 1991.

JARA, L.J.; GOMEZ-SANCHEZ, C.; SILVEIRA, L.H.; MARTINEZ-OSUNA, P.; VASEY, F.B.; ESPINOZA, L.R. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. **Am. J. Med. Sci.**, v. 303, p. 222-6, 1992.

JARA, L.J.; SILVEIRA, L.H.; CUELLAR, M.L.; PINEDA, C.J.; SCOPELITIS, E.; ESPINOZA, L.R. Hyperprolactinemia in Reiter's Syndrome. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 1292-7, 1994.

JAWAKEER, D.; THOMSON, W.; MACGREGOR, A.J. "Homozygosity" for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 681-6, 1994.

JEPSON, J.H.; LOWENSTEIN, L. The effect of prolactin on erythropoiesis in the mouse. **Blood**, v. 24, p. 726-38, 1964.

JEPSON, J.H.; LOWENSTEIN, L. The effect of testosterone, adrenal steroids, and prolactin on erythropoiesis. **Acta Haematol.**, v. 38, p. 292-9, 1967.

JORGENSEN, C.; BRESSOT, N.; LEFEBRE, P.; BOLOGNA, C.; SUQUET, J.; SANY, J. Dysregulation of pituitary adrenal axis and of prolactin synthesis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 36, Suppl. 175, 1993.

JORGENSEN, C.; SANY, J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheum.**, v. 12, p. 435-41, 1994..

JORGENSEN, C.; BRESSOT, N.; BOLOGNA, C.; SANY, J. Dysregulation of the hypothalamo pituitary axis in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 22:10 , p. 1829-33, 1995 a.

JORGENSEN, C.; MAZIAD, H.; BOLOGNA, C.; SANY, J. Kinetics of prolactin release in rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 13:6, p. 705-9, 1995 b.

JORGENSEN, C.; PICOT, M.C.; BOLOGNA, C.; SANY, J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 55, p. 94-8, 1996.

KASSAN, S.S.; CHUSED, T.C.; MOUTSOPOULOS, H.M. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 89, p. 888, 1978.

KASSIMOS, D.; CHOY, E.H.S.; GROSSMAN, A.B.; CHIKANSA, I.C.; PANAYI, G.S. Endogenous opioid tone in patients with rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 35, p. 436-40, 1996.

KAY, C.R.; WINGRAVE, S.J. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis (letter).

Lancet, p. 1437, 1983.

KEFFLER, J. ; PROBERT, L.; CAZLARIS, H. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor alpha: a predictive genetic model of arthritis. **EMBO J.**, v.

10, p. 4025-31, 1991.

KEYSZER, G.M.; HEER, A.H.; KRIEGSMANN, J.; GEILER, T.; TRABANDT, A.; KEYSSER, M.; GAY, R.E.; GAY, S. Comparative analysis of cathepsin L, cathepsin D, and collagenase mRNA expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis by in situ hybridization. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 976-84, 1995.

KLOPPENBURG, M.; MATHIE, H.; DOUWES, N.; DIJKMANS, B.A.; BREEDVELD, F.C. Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 629-36, 1994.

KOLODZIES-MACEJEWSKA, H.; RETERSKI, Z.P. Effect of bromocriptine treatment of graves disease orbitopathy. **Exp. Clin. Endocrinol.**, v. 86, p. 241-2, 1985.

KRASKA, A.R.; WIHELM, F.E.; KIRBY, D.S. Tenidap vs piroxicam vs piroxican plus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a 24 week interim analysis (Abstract). **Arthritis Rheum.**, v. 36, Suppl. 57, 1993.

KRAUSE, A.; KAMRADT, T.; BURMESTER, G.E.R.D. Potential infectious agents in the induction of arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 8, p. 203-9, 1996.

KREMER, J.M.; JUBIZ, W.; MICHALEK, A. Fish-oil acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double blinded, controlled, crossover study. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, p. 497-503, 1987.

KUROHORI, Y.; SATO, K.; SUZUKI, S.; KASHIWAZAKI, S. Adhesion molecule expression on peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis: positive correlation between the proportion of L- selectin and disease activity. **Clin. Rheumatol.**, v. 14, p. 335-41, 1995.

LAMBERTS, S.W.J.; MACLEOD, R.M. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. **Physiol. Rev.**, v. 70, p. 279-318, 1990.

LATMAN, N.S. Relation of menstrual cycle to symptoms of rheumatoid arthritis. **Am. J. Med.**, v. 74, p. 957-60, 1983.

LAVALLE, C.; LOYO, E.; PANIAGUA, R.; BERMUDEZ, J.; HERRERA, J.; GRAEF, A.; GONZALES-BARCENA, D.; FRAGA, A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v. 14, p. 268-72, 1987.

LEDEN, I.; PERSSON, O. Aspects of the history of rheumatoid arthritis in the light of recent osteoarcheological finds. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 17, p. 341-52, 1988.

LEEUWEN VAN, M.A.; RIJSWIK VAN, M.H. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. **Baillieres Clin. Rheumatol.**, v. 8, p. 531-52, 1994.

LEWIS, R.B.; CASTRO, C.W.; KRISLEY, R.E. Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 19, p. 1254, 1976.

LINOS, A.; WORTHINGTON, J.; OLFALLON, W.; KURLAND, L. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence and mortality. **Am. J. Epidemiol.**, v. 111, p. 87-98, 1980.

LLORENT, L.; RICHAUD-PATIN, Y.; FIOR, R.; ALCOCER-VARELA, J.; WIJDENES, J.; FOURRIER, B.M.; GALANAUD, P.; EMILIE, D. In vivo production of interleukin-10 (IL-10) by non T cells rheumatoid arthritis, Sjögren

- syndrome and systemic lupus erythematosus: a potencial mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1647-55, 1994.
- MADER, R. Bromocriptine for refractory rheumatoid arthritis. **Harefuah**, v. 133(11), p. 527-9, 1997.
- MADHOK, R.; CRILLY, A.; WATSON, J.; CAPELL, H.A. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 52, p. 232-4, 1993.
- MAINI, R.N.; ELLIOTT, M.; BRENNAN, F.M.; WILLIAMS, R.O.; FELDMANN, M. Targeting TNF alfa for the therapy of rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 12, Suppl. 63-66, 1994.
- MANNIK, M.; PERSON, R.E. Deep penetration of antibodies in to the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatol. Int.**, v. 14, p. 95-102, 1994.
- MATEO, L.; NOLLA, J.M.; NAVARRO, M.A.; RODRIGUES, J.; JUANOLA, X.; ROIGESCOFET, D. Hyperprolactinemia in patients with rheumatoid arthritis. **Rev. Esp. Reumatol.**, v. 20 (Suppl), p. 453, 1993.

MATEO, L.; NOLLA, J.M.; BONNIN, M.R.; NAVARRO, M.A.; JUANOLA, X.;

ROING-ESCOFET, D. Prolactin, androgens and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, Suppl. 223, 1994.

MATT, K.S.; CASTRO, L.; YOCUM, D.E.; ZAUTRA, A.; ROTH, S. The effect of

stress and flare on neuroendocrine and immune function in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Rheum.**, v. 37, Suppl. 223, 1994.

MATTESON, E.L.; COHEN, M.D.; CONN, D.L. Rheumatoid Arthritis. Clinical

features and systemic involvement. In: KLIPPEL, J; DIEPPE, PA. 2 ed. **Rheumatology**. London, Mosby, 1998. 5.4.1-5.4.8.

McCAIN, G.A.; TILBE, K.S. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome:

a comparison with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 19, p. 154-7, 1989.

McMURRAY, R.W.; ALLEN, S.H.; PEPMUELLER, P.H.; KEISLER, D.;

CASSIDY, J.T. Elevated serum prolactin levels in children with juvenile rheumatoid arthritis and antinuclear antibody seropositivity. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 1577-80, 1995.

MONTGOMERY, D.; ZUKOWSKI, C.; SHAH, G. Concanavalin A-Stimulated

murine splenocytes produce a factor with prolactin-like bioactivity and immunoreactivity. **Biophys. Res. Commun.**, v. 145, p. 692-8, 1987.

MORELAND, L.W.; BUCY, R.P.; TILDEN, A. Use of a chimeric monoclonal anti-CD4 antibody in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 36, p. 307-18, 1993.

MOURA JR, J.E. **Determinação de hormônios sexuais e de prolactina em pacientes com lupus eritematoso sistêmico.** São Paulo, 1993. 101 p. Dissertação (Mestrado) Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo.

MOUTZ, J.D.; WU, J.; CHENG, J.; ZHOU, T. Auto-immune disease. A problem of defective apoptosis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1415-20, 1994.

MUKHERJEE, P.; MASTRO, A.; HYMER, W.C. Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes. **Endocrinology**, v. 126, p. 88-94, 1990.

MÜLLER-LADNER, U.L.F. Molecular and cellular interactions in rheumatoid synovium. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 7, p. 229-34, 1995.

NAGAFUCHI, H.; SUZYKI, N.; TSUBOI, S.; ASAI, T.; SAKANE, T. Local paracrine loop by prolactin for aggravation of synovial lesions in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 40, Suppl. 253, p. 9, 1997.

- NAGY, E.; BERCZI, I.; WREN, G.E.; ASA, G.L.; KOVACKS, K.
Immunomodulation by bromocriptine. *Immunopharmacology*, v. 6, p. 231-43,
1983.
- NAGY, E.; CHALMERS, I.M.; BARAGAR, F.D.; FRIESEN, H.G.; BERCZI, I.
Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, v. 18, p. 1662-8,
1991.
- NEIRA, O.; ALVARADO, A.; CERDA, C.; GUZMAN, L.; ABUMOHOR, P.;
BASUALDO, J.; PALMA, S.; FUENTEALBA, C. Therapeutic trial with II oral
collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 40, Suppl. 9, p. 96, Sept.
1997.
- NELSON, J.L.; KOEPEL, T.D.; DUGOWSON, C.E.; VOIGT, L.F.; DALING,
J.R.; HANSEN, J.A. Fecundity before disease onset in women in rheumatoid
arthritis. *Arthritis Rheum.* v. 36, p. 7-14, 1993.,
- NELSON, J.L.; DUGOWSON, C.; RICHARDS, M.; KOEPEL, T.; GOOLEY,
T.; HANSEN, J.A. Risk of rheumatoid arthritis, parity, and the DRB1 "shared
epitope" sequence. *Arthritis Rheum.*, v. 38, Suppl. 232, 1995.
- NELSON, P.N.; LEVER, A.M.; BRUCKNER, FE; ISENBERG, DA; KESSARIS,
N; HAY, FC. Polymerase chain reaction fails to incriminate exogenous
retroviruses HTLV-1 and HIV-1 in rheumatological diseases although a minority

of sera cross react with retroviral antigens. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 53, p. 749-54, 1994.

NEMEGYEI, J.A. ; COBOS, A. C.; TRIAY, F.E.; MUNOZ, J.S.; JARA, L.J.
Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo controlled study. **Arthritis Rheum.**, v. 39, Suppl. 20, p. 88, 1996.

OLSEN, N.J.; CALLAHAN, L.F.; BROOKS, R.H.; NANCE, E.P.; KAY, E.J.J.; STASTNY, P.; PINCUS, T.. Associations of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis. **Am. J. Med.**, v. 84, p. 257-64, 1988.

OLSEN, N.J.; CUSH, J.J.; LIPSKY, P.E. Multicenter trial of an anti -CD5 plus immunoconjugate in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, Suppl. 295, 1994.

OSTENDORF, B.; FISHER, R.; SANTEN, R.; SCHMITZ-LINNEWEBER, B.; SPECKER, C.; SCHNEIDER, M. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus? **Scand. J. Rheumatol.**, v. 25, p. 97-102, 1996.

PALESTINE, A.G.; NUSSENBLATT, R.B.; GELATO, M. Therapy for human auto-immune uveitis with low-dose cyclosporine plus bromocriptine. **Transplant. Proc.**, v. 20, p. 131-5, 1988.

PAUZNER, R.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D.; GOUGH, J.M. Prolactin in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2064-7, 1994.

PINALS, R.S.; MAS, A.F.; LARSEN, R.A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 24, p. 1308-15, 1981.

PINCUS, T. The paradox of effective therapies but poor long term outcomes in rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 21, Suppl. 3, p. 2-15, 1992.

PINCUS, T. The underestimate long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. **Drugs**, Suppl 1, p. 1-14, 1995.

PROBERT, L.; PLOWS, D.; KONTOGEOGOS, G.; KOLLIAS, G. The type 1 interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF transgenic mice. **Eur. J. Immunol.**, v. 25, p. 1794-7, 1995.

RANKIN, E.C.C.; CHOY, E.H.S.; KASSIMOS, D.; KINGSLEY, G.H.; SOPWITH, A.M.; ISENBERG, D.A.; PANAYI, G.S. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 34, p. 334-42, 1995.

REILLY, P.A.; COSH, J.A.; MADDISON, P.J.; RASKER, J.J.; SILMAN, A.J.; SHIPLEY, M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a

prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. **Br. J. Rheumatol.**, v. 32, p. 717-23, 1993.

ROLANDI, E.; MAGNANI, G.; SANNIA, A.; BARRECA, T. Evaluation of PRL secretion in elderly subjects. **Acta Endocrinol.**, v. 100, p. 351-7, 1982.

RONNELID, J.; LYSHOLM, J.; ENGSTRON-LAUREN, A.; KLANESKOG, L.; HEYMAN, B. Local anti-type II collagen antibody production in rheumatoid arthritis synovial fluid. Evidence for an HLA-DR4 restricted IgG response. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1023-29, 1994.

ROTHSCHILD, B.M.; TURNER, K.R.; DELUCA, M.A. Symetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. **Science**, v. 241, p. 1498-501, 1988.

ROTHSCHILD, B.M.; WOODS, R.J. Symetrical erosive disease in archaic indians: the origin of rheumatoid in the new world. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 19, p. 278-84, 1990.

RUDGE, S.R.; KOWANKO, I.C.; DRURY, P.L. Menstrual cyclisity of finger joint size and grip strenght in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 42, p. 425-30, 1983.

RUSSEL, D.H.; KIBLER, R.; MATNISIAN, L. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes : Antagonism of prolactin binding by cyclosporine . **J. Immunol.**, v. 134, p. 3027-31, 1985.

SCHETTINI, G.; FLORIO, T.; MEUCCI, C. Interleukin 1 modulation of prolactin secretion from rat anterior pituitary cells: Involvement of adenylate cyclase activity and calcium mobilization. **Endocrinology**, v. 126, p. 1435-41, 1990.

SEGAL, R.; CASPI, D.; TISHER, M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate for RA. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 1182-5, 1988.

SENIOR, B.W.; MCBRIDE, P.D.; MORLEY, K.D.; KERR, M.A. The detection of raised levels of IgM to proteus mirabilis in sera from patients with rheumatoid arthritis. **J. Med. Microbiol.**, v. 43, p. 176-84, 1995.

SHINGU, M.; FUJIKAWA, Y.; WADA, T.; NONAKA, S.; NOBUNAGA, M. Increased IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) production and decreased IL-1 Beta/IL-1Ra ratio in mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. **Br. J. Rheumatol.**, v. 34, p. 24-30, 1995.

SHIU, R.P.C.; ELSHOLTZ, H.P.; TANAKA, T. Receptor mediated mitogenic action of prolactin in a rat lymphoma cell line. **Endocrinology**, v. 113, p. 159-65, 1983.

SHORT, C.L. The antiquity of rheumatoid arthritis . **Arthritis Rheum.**, v. 17, p. 193-205, 1974.

SILMAN, A.J. Is rheumatoid arthritis an infectious disease? **Br. Med. J.**, v. 303, p. 200-1, 1991.

SILMAN, A.J.; HOCHBERG, M.C. **Epidemiology of the rheumatic diseases.** Oxford, Oxford University press, 1993.

SIPE, J.D.; BARTLE, L.M.; LOOSE, L.D. Modification of proinflammatory cytokine production by the antirheumatic agents tenidap and naproxen. A possible correlation with clinical acute phase response. **J. Immunol.**, v. 148, p. 480-4, 1992.

SMITH, P.E. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. **Anat. Rec.**, v. 47, p. 119-129, 1930.

SNORRASON, E. Landré-Beauvais and his gouthe asthenique primitive. **Acta med. Scand.**, v. 142, Suppl. 266, p. 115-18, 1952.

SPANGELO, B.L.; JUDO, A .M.; ISAKON, P.C.; McLEOD, R.M. Interleukin 6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. **Endocrinology**, v. 125, p. 575-7, 1989.

SPERLING, R.I.; WEINBLATT, M.; ROBIN, J.L. Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 30, p. 988-97, 1987.

STOLTE, I.; VAN DEN HOOGEN, F.; WIJNANDS, M.; SWEEP, F.; VAN DE PUTTE, L. Serum prolactin levels in patients with SLE and SLE-overlap syndrome. *Arthritis Rheum.*, v. 39, Suppl. 9, p. 102, 1996.

STRAND, V.; LIPSKY, P.E.; CANNON, G.W. Effects of administration of an anti-CD5 plus immunoconjugate in rheumatoid arthritis: results of two phase II studies. *Arthritis Rheum.*, v. 36, p. 620-30, 1993.

TAMISIER, J.N.; THOMAS, P.; BRURY, B. Retrospective diagnosis of Mme de sevigne's rheumatoid condition. In: APPELBOOM, T. *Art, history and antiquity of rheumatic diseases*. Elsevier, Brussels, 1987. p. 78.

TEMPL, E.; KOELLER, M.; RIEDL, M.; WAGNER, O.; GRANINGER, W.; LUGER, A. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheum.*, v. 35, p. 350-6, 1996.

TETLOW, L.C.; LEES, M.; WOOLEY, D.E. Comparative studies of collagenase and stromelysin-1 expression by rheumatoid synoviocytes in vitro. *Virchows Arch.*, v. 425, p. 569-76, 1995 a.

TETLOW, L.C.; WOOLEY, D.E. Distribution, activation and tryptase/chymase phenotype of mast cells in rheumatoid lesion. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 54, p. 549-55, 1995 b.

TILLEY, B.C.; ALARCON, G.S.; HEYSE, S.P.; TRENTAN, D.E.; NEUNER, R.; KAPLAN, D.A.; CLEGG, D.D.; LEISEN, J.C.; BUCKLEY, L.; COOPER, S.M. Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48 week, double blind placebo controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 122, p. 81-9, 1995.

THOMAS, R.; LIPSKY, P.E. Presentation of self peptides by dendritic cells: possible implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, p. 183-90, 1996.

THORNE, C.; UROWIZ, M.B.; WANLEZ, I. Liver disease in Felty's Syndrome. **Am. J. Med.**, v. 73, p. 35, 1982.

THORNER, M.O.; VANCE, M.L.; HORVATH, E.; KOVACS, K. The anterior pituitary. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. **Williams textbooks of endocrinology**, 8 ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, p. 221-310.

TAI, Y.T.; CHIANG, B.L.; KAO, Y.F.; HSIEH, K.H. Detection of *Epstein-baar* virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with

juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 106, p. 235-40, 1995.

TYSON, J.E.; HWANG, P.; GUYDA, H.; FRIESEN, H.G. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. **Am. J. Obst. Gynecol.**, v. 113, p. 14-20, 1972.

VANDENBROUCKE, J.P.; WITTEMAN, J.C.M.; VALKENBURG, H.A. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. **JAMA**, v. 255, p. 1299-303, 1986.

VAN EDEN, W.; HOLOSHITZ, J.; COHEN, I. Antigenic mimicry between mycobacteria and cartilage proteoglycans: the model of adjuvant arthritis. **Concepts Immunopathol.**, v. 4, p. 144-70, 1987.

VAN DER LUBBE, P.A.; DIJKMANS, B.A.C.; MARKUSE, H.M.; NASSANDER, U.; BREDVEID, F.C. Lack of clinical of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis: a placebo controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 37, Suppl. 294, 1994.

VAN LEEUWEN, M.A.; WESTRA, J.; LIMBURG, P.C.; VAN RIEL, P.L.C.M.; VAN RIJSWIJK, M.H. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 54, p. 674-7, 1995.

VEKEMANS, M.; ROBYN, C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. **BMJ.**, v. 4, p. 738-9, 1975.

VICENTI, M.P.; CLARK, I.M.; BRINCKERHOFF, C.E. Using inhibitors of metalloproteinases to treat arthritis: easier said than done? **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1115-26, 1994.

WEBER, G.; FREY, H. Zur bhandlung der psoriasis arthropathica mit bromocriptini. **Z. Hautkr.**, v. 61, p. 1456-66, 1986.

WEBER, G.; FREY, H. Results of treatment of psoriatic arthritis with bromocriptine. **J. Rheumatol.**, v. 19, p. 747-50, 1992.

WEIGENT, D.A.; BLALOCK, J.E. Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. **Immunol. Rev.**, v. 100, p. 79-108, 1987.

WEINBLATT, M.E.; KREMER, J.M.; COBLYN, J.S. Zyleuton, a 5 lipoxygenase inhibitor in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 19, p. 1537-41, 1992.

WESTACOTT, C.I.; WICHER, J.T.; BARNES, I.C.; THOMPSON, D.; SWAN, A.J.; DIEPPE, P.A. Synovial fluid concentration of five different cytokines in rheumatic diseases. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 49, p. 676-81, 1990.

- WEYLAND, C.M.; GORONZY, J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Med. Clin. North Am.**, v. 8, p. 29-55, 1997.
- WILDER, R.L. Animal models of reactive arthritis. In: ESPINOSA, L.; GOLDENBERG, D.; ARNETT, F. **Infections in the rheumatic diseases**. Philadelphia, Grune-Stratton, 1988. p. 311-6.
- WILDER, R.L. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 33, Suppl. 44, p. 10-12, 1996.
- WILSKE, K. Approaches to the management of rheumatoid arthritis for early combination therapy. **Br. J. Rheumatol.**, v. 32, Suppl., p. 24-7, 1993.
- WINCHESTER, R.J.; KOFFLER, D.; LITWIN, S.D. Observations on eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 14, p. 650-65, 1971.
- WINCHESTER, R. Immunogenetics. In: KELLEY, W.N. **Textbook of internal medicine**. 2. Ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.

WOLFE, F.; SMYTHE, H.A.; YUNNUS, M.B. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 160-72, 1990.

WOLFE, F.; MITCHELL, D.M.; SIBLEY, J.T.. The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 481-94, 1994.

WORDSWORTH, P.; BELL, J.L. Polygenic susceptibility in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 50, p. 34-6, 1991.

YAMAGUCHI, M.; MATSUZAKI, N.; HIROTA, K.; MIYAKE, A.; TANIZAWA, O. Interleukin 6 possibly induced by interleukin 1 beta in the pituitary gland stimulates the release of gonadotropins and hormone secretion. **Acta Endocrinol.**, v. 122, p. 201-5, 1990.

ZEBEN, D.; HAZES, J.M.W.; ZWINDERMAN, A.H.; VAN DENBROUCKE, J.P.; BREEDVELD, F.C. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. **J. Rheumatol.**, v. 20, p. 1288-96, 1993.