



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2000 - VOL XIII - N^{OS} 1, 2, 3 e 4

SUMÁRIO

EDITORIAIS	5
AVALIAÇÃO: FUNÇÃO DIAGNÓSTICA E CLASSIFICATÓRIA	5
PROJETO PEDAGÓGICO, ENSINO/APRENDIZAGEM E AVALIAÇÃO.....	5
O ERRO E O COTIDIANO ESCOLAR	6
AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NA ESCOLA.....	7
• Mário Barreto Corrêa Lima	
REUMATOLOGIA	8
OSTEOARTRITE EROSIVA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DE 15 CASOS.....	8
• Paulo Cesar Hamdan e cols.	
ENDOCRINOLOGIA	12
MANIFESTAÇÕES GASTROESOFÁGICAS NO DIABÉTICO	12
• Aline Gonçalves Leite e cols.	
DERMATOLOGIA	25
ERITEMA NODOSO	25
• Tatiana Godolphim Sacks e cols.	
DOENÇAS INFECCIOSAS, NEUROLOGIA	36
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: REVISÃO DE LITERATURA.....	36
• Adriana da Costa Tavares e cols.	

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2000 – VOL XIII – N^{OS} 1, 2, 3 E 4

Editor – MÁRIO BARRETO CORRÊA LIMA

Editor Adjunto – ROGÉRIO LORENA DE OLIVEIRA

Conselho Editorial:

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Antônio Carlos Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)

Azor José de Lima (Pediatria)

Maria da Cunha Gomes (Medicina Familiar e Comunitária)

Maria Adelaide Andrade Dancour (Reumatologia)

Roseland Schmidt Rondon (Gastroenterologia)

Mauri Svartman (Medicina Interna)

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Maurício Celidônio Yelpo (Medicina Interna)

Mário Luiz Pellon Santos Moreira (Psiquiatria)

Alessandro Ítalo Vitório Cataldo (Medicina Psicossomática)

Marília de Abreu Silva (Infectologia)

Jorge Luiz de Carvalho Veríssimo (Ortopedia)

Nelson Salem (Fisiatria)

Mair Simão Nigri (Cardiologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Terezinha de Souza Agra Belmonte Lehnert (Endocrinologia Infantil)

Sérgio Arthur Furtado Machado (Parasitologia)

Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)

David Rozental (Reumatologia)

Assistência Administrativa:

Mário Ferreira

Vagner Miranda Vieira da Cunha

Jorge Antônio de Melo Sant'Ana

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2000 – VOL XIII – N^{OS} 1, 2, 3 E 4

- Normas de Publicação

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** são uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE) visando publicar os vários trabalhos elaborados pelo grupo de professores e alunos do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, Clínica Médica “A”, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Aceitará também, trabalhos originais de outros Serviços e Universidades, desde que não tenham sido previamente publicados em outros periódicos e que sejam classificados em um dos seguintes tópicos: artigos originais; trabalhos sobre atualização e revisão; resenha científica; cartas ao editor e outros, a critério do Conselho Científico.

Os originais deverão ser enviados em duplicata, datilografados em espaço duplo, utilizando-se papel formato ofício. Na primeira página deverão constar apenas o título do trabalho, os nomes dos autores, o centro em que foi realizado o estudo, os títulos dos autores e o endereço para correspondência.

A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica.

Tabelas, gráficos, figuras e fotografias devem ser apresentadas no final do trabalho, colocadas em folhas separadas, com as legendas datilografadas ao pé de cada ilustração. Estas ilustrações devem ser sempre enviadas em forma de fotografias em branco e preto, contendo no verso o título do trabalho e nome do autor, escrito a lápis.

As referências bibliográficas devem ser apresentadas em folhas separadas e os trabalhos deverão estar dispostos na ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, numerados consecutivamente. As referências deverão ser completas, incluindo o nome de todos os autores e obedecendo à seguinte sistematização: número de ordem da referência, ponto, sobrenome do autor, vírgula, iniciais do nome do autor, ponto e vírgula, sobrenome dos co-autores, vírgula, iniciais dos nomes dos co-autores, ponto, título do trabalho, ponto, nome abreviado do periódico, volume, número da revista entre parênteses, dois pontos, página, vírgula, ano e ponto.

As afirmações e opiniões emitidas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** circularão anualmente nos meses de março, junho, setembro e dezembro, formando um volume.

A citação da revista deve ser efetuada da seguinte forma: **Cad Bras Méd.**

Toda correspondência e envio dos trabalhos deverá ser feita para:

<p>Prof. Mário Barreto Corrêa Lima (Editor) Rua Figueiredo Magalhães, 286 / 309 – Copacabana Rio de Janeiro – RJ CEP – 22031-010</p>
--

AValiação: Função Diagnóstica e Classificatória*M.B.C.L.*

A avaliação é elemento chave nos processos diagnósticos em educação. Sem conhecermos em profundidade o que o aluno sabe, não só num sentido conteudístico, mas num sentido bem mais amplo e geral, sua trajetória, seu *background*, seus progressos, sua capacidade de aprender, sua própria biografia, não teremos muita possibilidade de fazê-lo aprender a aprender. A avaliação diagnóstica, vista num sentido amplo, prevê também a avaliação da escola e dos professores, se é que de fato pretendemos de alguma maneira influir no processo. Em caso contrário, a educação será sempre adjetiva, periférica.

No que diz respeito ao seu caráter classificatório, o conceito torna-se claro a partir de características semânticas e etimológicas. É a busca da separação, da escolha, em geral com base nos conteúdos que devem ou que podem, ou ainda, que efetivamente são conhecidos, não só para conhecer um *primum inter peres*, como para classificar, colocar em ordem, os candidatos a um concurso, a um vestibular, por exemplo.

Tanto um como outro processo de avaliação têm importância em educação (nossas simpatias vão para a forma diagnóstica), mas elas se destinam a propósitos diversos. Não são, pois, excludentes.

***PROJETO PEDAGÓGICO, ENSINO/APRENDIZAGEM E
AValiação****M.B.C.L.*

É bem posta a questão de traçar o fio condutor que liga entre si ensino-aprendizagem, avaliação e projeto pedagógico. Em sendo pelo menos três os conceitos, ou talvez quatro em realidade, não podemos dentro da lógica formal considerá-los como faces de uma mesma moeda, até porque esta só tem duas faces. No entanto, as interrelações, as articulações entre os mesmos são bastante estreitas.

O ensino-aprendizagem trata da questão central da educação, da pedagogia e da didática. Como e porque aprender, seu caráter natural e aquele imposto pela especialização e pelo desenvolvimento do conhecimento. O entendimento do processo cognitivo é hoje uma das fronteiras do conhecimento humano, espécie de *carrefour* entre a educação, a didática, a pedagogia, a neurologia, a biologia, a genética, os métodos de imagem, a computação eletrônica, a inteligência artificial, a lógica, a filosofia, só para citar alguns campos do conhecimento. Ensino-aprendizagem se complementam e se completam.

A idéia da avaliação permeia qualquer análise do ensino-aprendizagem. Cabe aqui deixar de lado sua acepção menor, que visa o controle. De fato, avaliar, no sentido de conhecer, é central para ter a melhor idéia possível desta dualidade complementar, para modificá-la, para melhorá-la, para torná-la útil, efetiva, eficaz e eficiente.

Em termos de escola, ou em termos mais amplos de sociedade aqui entra o projeto pedagógico, para dar consistência ao ensino-aprendizagem, para oferecer-lhe objetivos, para garantir-lhe finalidade, para adequá-lo, enfim, para que o desenvolvimento individual e coletivo possa ser maximizado.

O ERRO E O COTIDIANO ESCOLAR

M.B.C.L.

O erro tem função transcendental no cotidiano escolar. Sem apelar para o velho chavão: *errare humanum est*, o erro esteve, está e sempre estará no dia-a-dia de quem aprende e de quem ensina. Ele de fato é inerente à condição humana, ocorrendo por desatenção, por falha de base, por questões sensoriais, por questões múltiplas que não cabe, e não há como, de momento analisar.

O mais importante é que o erro não deve servir para estigmatizar quem erra, mesmo porque, ele quase nunca é definitivo. Normalmente ele é de grande utilidade para permitir o acerto futuro.

Na prática, uma das melhores formas de aprender alguma coisa, de desenvolver alguma técnica, uma das mais intuitivas é o *trials and errors approach*, isto é, através do método das tentativas e dos erros. Com ele se constrói conhecimento e valiosa experiência.

O que não se pode é persistir no erro. Avaliar o que foi feito, durante o processo de aprendizagem, corrigir caminhos, sem caráter de punição ou de controle punitivo é a melhor via para o efetivo conhecimento...

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NA ESCOLA

M.B.C.L.

A necessidade de se diagnosticar a exata situação de uma escola está bem estabelecida. Tal deve ser feito em caráter permanente. Muito mais ainda se uma crise é pressentida ou evidenciada.

Cabe sugerir nas circunstâncias um processo avaliatório, que não se esgota meramente na avaliação efetiva dos alunos, visando os conteúdos programáticos que deveriam ter aprendido, nem mesmo, tão somente, na avaliação dos progressos dos mesmos, de suas características, de suas condutas, de sua situação bio-psico-emocional.

Para tal, indicamos uma avaliação de toda a escola, de seu corpo docente, de suas condições físicas e ambientais, de seu currículo, de seus objetivos, de seu suporte, de suas relações com a comunidade, de sua serventia para a própria sociedade.

Uma atividade que permita a montagem, o desenvolvimento e o acompanhamento de um processo de avaliação diagnóstica, pode decorrer da reunião repetida de alunos, professores, familiares e administradores, além de membros outros da comunidade, com a ampla finalidade de discutir objetivos (estabelecendo-os de maneira clara), de avaliar meios disponíveis, disponibilidades pessoais, em suma, uma agenda aberta, com uma prática participativa por excelência.

No decorrer do processo e bem entrado nele, o diagnóstico aparecerá de maneira clara e insofismável e, com ele, as soluções. Só que ele deverá continuar, com um acompanhamento permanente e, inclusive, com um replanejamento...

OSTEOARTRITE EROSIVA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DE 15 CASOS¹

Paulo César Hamdam²; Adriana Marques da Silva²; Antônio Luiz Lima Carrilho²; Luís Otávio Dias D'Almeida²; Eloísa Pujol²; Ana Cristina Hypolito de Leão²; Rogério Lorena de Oliveira³; Maria Cecília da Fonseca Salgado³; Márcia Sion⁴; David Rosenthal⁴; Mário Barreto Corrêa Lima⁵

• **INTRODUÇÃO**

A osteoartrite erosiva (OAE) é uma forma de osteoartrite primária que acomete principalmente as mãos de forma incapacitante, mas de evolução geralmente autolimitada. O tratamento habitual dessa enfermidade baseia-se, principalmente, no emprego de antiinflamatórios não-esteroidais, cujos resultados não têm sido satisfatórios a médio e longo prazos. Entretanto, vários estudos científicos mostram uma melhor resposta clínica ao uso de algumas drogas anti-reumáticas modificadoras da doença.

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia clínica da cloroquina no tratamento da OAE.

• **PACIENTES E MÉTODOS**

Foram estudados 15 pacientes de OAE, com acometimento principalmente das mãos e joelhos, cujo diagnóstico foi firmado através do estudo radiológico articular. Todos esses enfermos haviam sido tratados anteriormente com analgésicos e antiinflamatórios não-esteroidais, sem que tivessem obtido uma resposta terapêutica satisfatória. Todos eles foram submetidos a exames sorológicos de rotina reumatológica, com a finalidade de estabelecer o diagnóstico

¹ Trabalho realizado na Clínica Médica "A"; Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; Universidade do Rio de Janeiro – UNI-RIO.

² Ex-aluno do Curso de Pós-Graduação, Especialização em Reumatologia da UNI-RIO.

³ Professor Adjunto da Clínica Médica "A" – Livre Docente em Reumatologia pela UNI-RIO.

⁴ Professor Adjunto da Clínica Médica "A" – UNI-RIO.

⁵ Professor Titular da Clínica Médica "A" – UNI-RIO.

diferencial com outras enfermidades reumáticas crônicas, além de uma avaliação oftalmológica antes do início da terapia proposta e após 6 meses de tratamento. A duração do tratamento foi de aproximadamente 9 meses. Os métodos de avaliação basearam-se em um minucioso exame articular, considerando-se, principalmente, a intensidade da artrite, a flexibilidade articular, o nível doloroso e o tempo de rigidez matinal.

- **RESULTADOS**

A terapia empregada foi eficaz em 13 dos 15 pacientes tratados com fosfato de cloroquina, tendo sido observada uma melhora significativa das manifestações inflamatórias; uma acentuada redução na intensidade dos episódios dolorosos e um aumento do tempo de intervalo entre os mesmos, assim como uma acentuada redução do tempo de rigidez articular matinal, especialmente naqueles enfermos com exuberantes manifestações inflamatórias em joelhos. A tolerância da droga foi boa, com ausência dos seus parafefeitos habituais.

- **COMENTÁRIOS**

A osteoartrite erosiva (OAE) é uma forma primária de osteoartrite, que acomete mais o sexo feminino, entre a

quinta e sexta décadas de vida, na proporção de 10:1, com forte componente familiar, mas sem aparente relação com o sistema do antígeno de histocompatibilidade leucocitário (HLA). Os sintomas ocorrem principalmente nas mãos, com exuberantes sinais inflamatórios de início agudo, dolorosos e simétricos nas interfalagianas distais, interfalagianas proximais, metacarpofalangianas e, por vezes, joelho, coxofemoral e coluna cervical. O quadro flogístico geralmente desaparece em curto a médio prazo, podendo entretanto, evoluir para uma poliartrite semelhante à artrite reumatóide.

As imagens radiológicas que confirmam a doença mostram lesões degenerativas simétricas nas interfalangeanas distais e proximais, erosões articulares epifisárias características, como a diminuição e irregularidade do espaço interarticular; esclerose óssea subcondral; deformidade articular em “asa de gaivota”, subluxação e mais raramente anquilose.

Nos joelhos observa-se acentuadas erosões osteoarticulares nos compartimentos medial e lateral, com pinçamento do espaço interarticular e eburnificação do osso subcondral nos segmentos fêmoro-patelar; fêmoro-tibial

medial e lateral, podendo, eventualmente, evoluir para anquilose óssea.

Os antimaláricos são substâncias derivadas da quinina e cinchona (árvore peruana). A partir delas, foram desenvolvidos vários compostos mais potentes e menos tóxicos como as aminoquinilonas, a cloroquina e a hidroxicloroquina.

A eficácia clínica dos antimaláricos na terapia de várias enfermidades reumáticas, entre elas a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico, vem sendo confirmada pela literatura médica há alguns anos. O seu mecanismo de ação se constitui na inibição da interação antígeno-anticorpo; na inibição da síntese da interleucina 1 (IL-1) e na inibição das funções lisossomiais dos fagócitos e macrófagos, alterando as suas atividades secretórias, excretória, de síntese e de transformação, estabilizando a membrana lisossomial, devido ao aumento do pH intracelular.

Durante a fase aguda e inflamatória da OAE, o uso dos analgésicos e anti-inflamatórios apresentam uma resposta terapêutica inicialmente satisfatória, mas que não é sustentada a médio e longo prazos. Dessa forma, o emprego do fosfato de cloroquina na OAE constituiu-se em uma excelente opção terapêutica,

principalmente naquelas formas em que havia acometimento marcante dos joelhos.

Dos 15 pacientes, 13 obtiveram boa resposta terapêutica e boa tolerabilidade ao uso do fosfato de cloroquina, sendo que a relação custo/benefício foi excelente.

De forma geral, o benefício terapêutico da droga foi observado após 6 meses de tratamento, permitindo-se, dessa maneira, uma redução da dosagem, sem que houvesse qualquer alteração nos resultados até então obtidos.

• CONCLUSÃO

O tratamento da OAE com o fosfato de cloroquina apresentou uma boa resposta clínica, sendo uma excelente opção terapêutica, principalmente nas formas em que havia comprometimento dos joelhos.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEDA, H.; SEDA, A. C. *Artrose Clínica e terapêutica*. Série Diagnóstico e tratamento atual nas doenças reumáticas. Coordenador geral: William H. Chahade. B G Cultural, 1996; 2:2-6.
2. BORNE, V. Chloroquine and hydroxichloroquine equally affect tumor necrosis factor-alfa,

- interleukin 6, and Interferon-gama. Production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 1997; 24:55-60.
3. BAPTISTA, R. Tratamento da osteoartrite com cloroquina ou hidroxicloroquina. *Boletim CIAR* 1998; 8(1):20-0.
 4. CARVALHO, I. F. Drogas utilizadas na terapêutica de doenças reumáticas. *Medicina*, Ribeirão Preto 1995; 28(3):410-43.
 5. FERRAZ, M. B.; LEITE, N.; ZERBINE, C.; PINHEIRO, C. R. C. A randomized controlled trial (RCT) to evaluate the effectiveness of hidroxichloroquine (HC) in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(suppl) S. 86.
 6. HIROSE, P. E.; FULLER, R.; GRANJA, C. B. *Use of chloroquine in erosive osteoarthritis*. XVII Congress of Rheumatology, Rio de Janeiro, 1989; (abstract):710.
 7. PETER, J. B.; PEARSON, C. N.; MARMOR, L. Erosive osteoarthritis of the hands. *Arthritis Rheum* 1996; (9):365-8.
 8. SALMERON, G.; LIPSKY, P. E. Immunosuppressive potential of antimalarials. *Am J Med* 1983; (75):19-24.
 9. ANDERSON, R. J. Terapia da hidroxicloroquina nas doenças reumáticas. *F Méd* 1996; 112(2):193-5.
 10. CRAIN, D. C. Interphalangeal osteoarthritis. *JAMA* 1961; 175; 12:1049-51.
 11. BRYANT, L. R.; ROSIER, K. F.; CARPENTER, H. T. Hydroxichloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Theimatol* 1995; (22):1527-31.
 12. ROBERTSON, C. R.; RICE, J. R.; ALLEN, N. B. Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxichloroquine. *Arthritis Rheum* (abstract) 1997; 40:(suppl) S. 80.
 13. VIGNOLI, M. A. C. *Drogas de ação lenta e imunoterapia. Noções de reumatologia*. Editado por Caio Moreira e Marco Antônio P. Carvalho. Health Editora, Belo Horizonte, Brasil, 1996; vol. 2, pág. 759-76.

MANIFESTAÇÕES GASTROESOFÁGICAS NO DIABÉTICO⁶

Aline Gonçalves Leite⁷; Roseland Schmidt Rondon⁸; Maria Lúcia Elias Pires³; Ricardo Vieira Gonçalves⁹; Marília de Abreu Silva³; Mário Barreto Corrêa Lima¹⁰.

• RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) acomete cerca de 7,6% da população mundial, sem predomínio de raça, sexo ou localização geográfica. Vários são os relatos de comprometimento gastrointestinal no D.M. Os autores fazem ampla revisão bibliográfica, focalizando os distúrbios motores gastroesofágicos do mesmo, abordando suas conseqüências clínicas, métodos diagnósticos e terapêuticos.

• INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* desempenha papel de destaque entre as doenças sistêmicas que cursam com lesões do sistema nervoso autônomo (SNA). O acometimento do SNA, a nível

gastrointestinal, é de difícil diagnóstico no diabético, por ser geralmente assintomático ou se manifestar por sintomas vagos e inespecíficos. Entretanto, pode ser clinicamente debilitante e de difícil tratamento.

Diversas pesquisas demonstraram que os sintomas gastrointestinais são mais freqüentes em indivíduos com diabetes tipo 2. Pacientes tipo 1 apresentam sintomas gastrointestinais com a mesma freqüência que indivíduos não diabéticos.

A exata fisiopatologia das lesões ainda não foi claramente elucidada. Admite-se que sejam conseqüência não somente das complicações degenerativas do diabetes, como a neuropatia autonômica, mas, também, da microangiopatia, de alterações na

⁶ Trabalho da Clínica Médica "A", da Escola de Medicina e Cirurgia, da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO), Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima.

⁷ Interna da Clínica Médica "A" – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

⁸ Professora Adjunta da Clínica Médica "A" – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

⁹ Acadêmico de Medicina – 5º Período – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹⁰ Professor Titular da Clínica Médica "A" – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO e Membro da Academia Nacional de Medicina.

liberação de hormônios gastrointestinais e de distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos (esses mais evidentes nos episódios de cetoacidose diabética).

As lesões podem acometer tanto fibras aferentes como eferentes do SNA simpático e parassimpático, porém, as alterações da motilidade são mais freqüentes e qualquer porção do tubo digestivo pode estar envolvida, desde o esôfago até o ânus. As alterações motoras gastroesofagianas têm sido relatadas em aproximadamente metade da população diabética que apresenta evidência de neuropatia periférica precedente.

• O ACOMETIMENTO DO ESÔFAGO

Os distúrbios motores do esôfago têm sido demonstrados em cerca de 50% dos pacientes diabéticos portadores de neuropatia periférica. Estudos histológicos farmacológicos sugerem que as anormalidades esofagianas sejam secundárias aos efeitos degenerativos do diabetes no SNA e na musculatura lisa. A lesão do SNA responsável pelas alterações motoras, muito provavelmente situa-se nas fibras parassimpáticas preganglionares, que apresentam degeneração axonal e destruição da bainha de mielina. O plexo mioentérico, habitualmente, encontra-se preservado.

Raramente há manifestações clínicas. A prevalência de sintomas de origem esofágica varia de 2% a 27%^(1,2) nos pacientes diabéticos, porém, nenhum desses estudos incluía pirose como uma das manifestações. A discreta sintomatologia pode ser explicada pela baixa acidez gástrica que acompanha o quadro, devido à desnervação do estômago e, também, às alterações relacionadas à neuropatia autonômica ocorrem tardiamente no curso do envolvimento do SNA. Quando presentes, os sintomas são freqüentemente leves, como pirose e desconforto retroesternal e, mais raramente, disfagia para sólidos e líquidos e odinofagia.

Uma revisão de complicações digestivas no diabetes⁽³⁾ enfatizava uma relação limitada com refluxo gastroesofágico, embora o estudo de Murray e col.⁽⁴⁾ tenha mostrado que quase 50% dos pacientes analisados apresentavam excessivo refluxo.

Lluch e col.⁽⁵⁾ demonstraram uma maior prevalência de refluxo gastroesofágico (28%) entre pacientes diabéticos assintomáticos do que na população em geral. A presença de refluxo gastroesofágico anormal em pacientes diabéticos está associada com a existência de neuropatia autonômica

cardiovascular. Este mesmo estudo não mostrou alterações nas características do esfíncter esofágico inferior, sendo provável que o refluxo ocorra devido a freqüentes relaxamentos transitórios do esfíncter.

Parkman e Schwartz⁽⁶⁾ observaram esofagite erosiva, diagnosticada endoscopicamente, em 20% dos doentes estudados, mas o grupo era composto exclusivamente por diabéticos em intenso tratamento para gastroparesia diabética.

O envolvimento neuropático leva a estase do órgão, propiciando uma maior incidência de monilíase esofágica. Na presença de trânsito esofágico lento, a ingestão de cápsulas ou comprimidos constitui um risco de ulceração localizada e retardo na absorção da droga. As modificações na motilidade esofágica acompanham-se, quase sempre, de alterações na motilidade gástrica e intestinal, constituindo o quadro de esôfago-gastroenteropatia autonômica no diabetes.

• O DIAGNÓSTICO

As alterações esofágicas podem ser demonstradas através de métodos como a manometria intraesofágica e a cineradiografia, que avaliam o peristaltismo: a cintilografia que avalia o

esvaziamento do esôfago e o refluxo gastroesofágico; a pHmetria e o teste de perfusão ácida, que têm como finalidade reproduzir artificialmente os sintomas relacionados com o refluxo gastroesofágico, e a esofagoscopia, que é o exame ideal para o diagnóstico das lesões da mucosa.

• O TRATAMENTO

O tratamento é, evidentemente, sintomático e baseia-se no uso de medicamentos que atuem intensificando a função motora do esôfago.

Algumas regras comportamentais e dietéticas também devem ser tomadas, tais como: levantar a cabeceira da cama (15-20 cm); andar após as refeições; manter ritmo intestinal regular; evitar posições como decúbito lateral direito ou fletir o tórax sobre o abdômen; não usar roupas apertadas (principalmente cintos); perder peso, no caso de obesos; diminuir o volume das refeições e aumentar a freqüência; evitar alimentos gordurosos, condimentos, café, álcool ou fumo; evitar medicamentos como anticolinérgicos, bloqueadores de cálcio, teofilina, alendronato, AAS e outros antiinflamatórios não esteróides.

Quanto ao tratamento medicamentoso, as principais drogas utilizadas são: agentes colinérgicos, como

o **betanecol** (25 mg, 4x/dia, VO); derivados benzodiazepínicos, como a **cisaprida** (5-10 mg, 3x/dia, 3^o min antes das refeições, (VO); **bromoprida** (10 mg, 3x/dia, 30 min antes das refeições, VO); **domperidona** (10 mg, 30 min antes das refeições, VO); e **metoclopramida** (10 mg, 4x/dia, VO). Vale ainda ressaltar que nos casos onde houver doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) mais severa deve-se utilizar **bloqueadores H2**, tais como **cimetidina** (800 mg, 2x/dia, VO), a **ranitidina** (300 mg/dia, VO), a **famotidina** (20 mg, 2x/dia, VO) e a **nizatidina** (150 mg, 2x/dia, VO), e também **inibidores da bomba de prótons**, como o **omeprazol**, **pantoprazol**, **lanzoprazol** e **rabeprazol** (dose de até 80 mg, 1x/dia, pela manhã, em jejum). Caso a gravidade do quadro seja exacerbada, pode ser necessário o tratamento cirúrgico (plicaturas).

- **O ACOMETIMENTO DO ESTÔMAGO**

Pacientes portadores de Diabetes Mellitus, principalmente insulino-dependente (tipo 1), podem apresentar estase gástrica. Esta complicação é denominada **gastroparesia diabética** e significa a permanência do alimento no estômago por mais de 100 minutos, sem que se possa demonstrar lesões antropilóticas capazes de justificar esse

retardo. Geralmente está associada à neuropatia periférica, à outras disfunções autonômicas, à nefropatia e à retinopatia.

A motilidade gastrointestinal depende de mecanismos ligados à própria célula muscular lisa (miogênicos), à inervação intrínseca (mioentérica) e extrínseca (simpático e parassimpático), a transmissores liberados localmente (parácrinos) e a hormônios.

A neuropatia autonômica, especialmente do nervo vago, é o principal fator na patogenia dos distúrbios motores gastrointestinais. Os estudos morfológicos ainda são inconsistentes, alguns mostram alterações na bainha de mielina do vago abdominal e outros não encontram nenhuma anormalidade.^(7,8)

Fatores hormonais também assumem papel importante, devido à ação da motilina, responsável pela atividade propulsora do estômago e da somatostatina, que suprime tais complexos nervosos.^(9,10)

A hiperglicemia também pode afetar a motilidade gástrica. Estudos mostraram que ocorre diminuição das contrações antrais, indução de piloroespasmo e aumento da complacência do estômago proximal.^(11,12,13) Também acomete a atividade mioelétrica, aumentando a

prevalência de taquigastras.⁽¹⁴⁾ No IDDM, o esvaziamento gástrico é mais lento durante a hiperglicemia induzida por insulina.^(15,16,17) Parece provável que o esvaziamento gástrico anormal leve a variações na concentração de glicose sérica ou disfunção nervosa autonômica irreversível e contribua para o pobre controle glicêmico em pacientes diabéticos, causando uma má combinação entre a ação da insulina administrada exogenamente ou drogas hipoglicemiantes orais e a absorção de nutrientes pelo intestino delgado.

As anormalidades da secreção clorídrica são ainda motivo de controvérsia. A secreção de gastrina depende não somente de fatores nervosos, como também de endócrinos e parácrinos, os quais têm uma ação agonista sobre as células parietais. Em diabéticos, a secreção é normal em condições basais, mas com estimulação máxima, é deficitária. É difícil precisar se a alteração se deve à lesão nervosa pura ou combinada a transtornos de secreção.⁽¹⁰⁾

Quanto às manifestações clínicas, existe uma pobre correlação entre os sintomas e o esvaziamento gástrico retardado. Muitos pacientes apresentam alteração da motilidade muito acentuada e nenhum sintoma, enquanto

outros apresentam episódios frequentes de náuseas e vômitos, com função motora gástrica normal. Uma explicação para tal, pode ser o fato de que as anormalidades motoras não são restritas a uma única parte do trato gastrointestinal. Os sintomas podem ter origem em diferentes partes do tubo digestivo.^(18,19,20)

As manifestações clínicas apresentam-se como um conjunto de sintomas dispépticos, tais como náuseas, vômitos, dor epigástrica, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, pirose e eructações frequentes. A presença de vômitos alimentares tardios, às vezes com conteúdo ingerido no dia anterior, é muito indicativo de estase gástrica. Os distúrbios secretórios podem explicar a reduzida frequência de úlcera duodenal em tais pacientes. Alguns trabalhos^(21,22) demonstram ainda que a gastrite reativa é mais frequente em pacientes diabéticos que na população geral. Achados como hérnia de hiato (55%) e piloroespasmo (50%) têm uma maior incidência em diabéticos com neuropatia associada.

A presença de infecção pelo *H. pylori* ainda não está estabelecida; os estudos são controversos. O estudo de Gentile e col.⁽²³⁾ mostra uma maior frequência de infecção pelo *H. pylori* em pacientes portadores de DM tipo 2 dispépticos do que na população geral. Já

os trabalhos de Gasbarrini e col.⁽²⁴⁾ e de Luis e col.⁽²⁵⁾ referem-se ao DM tipo 1. O primeiro demonstrou que a prevalência de infecção pelo *H. pylori* é alta nos portadores de IDDM, mas não difere dos pacientes não-diabéticos, e que a taxa de infecção aumenta de acordo com a duração do diabetes. O segundo autor mostrou uma diminuição na soroprevalência de *H. pylori* relacionada à duração do IDDM. Este trabalho relata uma prevalência significativamente maior da infecção em pacientes maiores de 24 anos, quando comparados à população não diabética, e uma prevalência significativamente menor em pacientes maiores de 24 anos, do que no grupo controle.

• O DIAGNÓSTICO

A investigação deve ser iniciada pelo estudo radiológico e endoscópico. Ambos são importantes para exclusão de uma lesão estrutural que possa estar levando a uma obstrução ao esvaziamento gástrico, como, por exemplo, úlcera péptica ou neoplasia, o que afastaria o diagnóstico de um distúrbio motor primário.⁽¹⁸⁾

O **estudo radiológico** é feito com a ingestão de uma suspensão de sulfato de bário (ou mais raramente solução de composto iodado), que pode

evidenciar, dentre outras coisas, uma dilatação gástrica e uma diminuição ou ausência de peristalse. A **avaliação endoscópica** pode sugerir estase gástrica pelo encontro de restos alimentares no interior do estômago, no entanto, a motilidade não pode ser bem avaliada por esta técnica.

Excluída a possibilidade obstrutiva, deve-se partir para a pesquisa da motilidade gastroduodenal, que pode ser analisada a partir da medida do esvaziamento gástrico, da medida da pressão intraluminal e da gravação da atividade elétrica.

A técnica de maior importância para a avaliação do esvaziamento gástrico é a **cintilografia** (utilização de radioisótopos, freqüentemente o ^{99m}Tc), pois avalia o esvaziamento de líquidos, sólidos digeríveis e fibras indigeríveis (utilização de uma refeição-teste componentes sólidos e nutrientes líquidos⁽²⁸⁾), assim como a distribuição intragástrica dos alimentos.^(26,27) Desta forma, esta técnica mostra ser o método mais preciso para diagnóstico de uma gastroparesia, porém, seu uso é restrito, devido ao alto custo do equipamento. Vários estudos demonstraram que a taxa de esvaziamento gástrico de sólidos é um marcador sensível da disfunção motora.^(29,30) Porém, um estudo de

Horowitz e col.⁽³¹⁾ mostrou que o esvaziamento gástrico de nutrientes líquidos é retardado, enquanto que o de sólidos é normal em 24% dos pacientes diabéticos analisados. Portanto, a avaliação do esvaziamento gástrico deve ser feita com uma nova refeição de sólidos e líquidos. O esvaziamento de líquidos também pode ser acelerado e isto sugere que esta anormalidade pode ser vista em um estágio inicial de DM tipo II.⁽³²⁾

A **ressonância magnética** possui alta especificidade, mas baixa sensibilidade quando comparada ao teste usando marcadores radiopacos.⁽³³⁾ A **ultra-sonografia** também é utilizada para avaliar o esvaziamento gástrico e também as concentrações antrais. Agora é possível o uso de técnicas como o Doppler para detectar a velocidade do fluxo dentro do estômago.^(34,35) Uma outra técnica recente e não-invasiva utilizada com esta finalidade é o **teste da respiração radioisotópica**, onde o paciente ingere ¹⁴C-ácido octanóico misturados em ovos mexidos e o esvaziamento gástrico é medido através da taxa de excreção do ¹⁴CO₂ na respiração.⁽³⁶⁾ A **manometria** gastroduodenal é usada para avaliar a atividade contrátil da musculatura.

A atividade elétrica do estômago é medida por uma técnica chamada **eletrogastrografia** (EGG), que pode ser realizada empregando-se eletrodos cutâneos ou intragástricos (ingeridos e fixados à mucosa).

A contratilidade do estômago é controlada por uma atividade mioelétrica, que se origina em um marcapasso no corpo gástrico e tem frequência de 3 ciclos por minuto (cpm). Nos pacientes diabéticos, tem-se observado disritmias, principalmente taquigastrias (3.7 cpm) e estas alterações ocorrem principalmente durante períodos sintomáticos. A partir do momento em que foi demonstrado que a hiperglicemia influencia na atividade motora gastrointestinal, é essencial que a concentração de glicose sangüínea seja medida durante estes testes.

• O TRATAMENTO

O tratamento é, em parte, frustrante. Baseia-se no controle rigoroso da glicemia, que é bastante difícil, e em medidas inespecíficas, como modificações dietéticas, uso de drogas antieméticas e pró-cinéticas. Os casos mais severos podem evoluir para tratamento cirúrgico.

Os pacientes devem ser orientados a fazer refeições de menor volume e com maior frequência, ingerir

alimentos líquido-pastosos, já que os líquidos são esvaziados mais rapidamente que os sólidos, e evitar o uso de fibras.

Drogas como as fenotiazinas, agentes colinérgicos e inibidores da colinesterase caíram em desuso. A neostigmina, que atua inibindo a colinesterase, também foi descartada.

Atualmente, as drogas utilizadas são a **metoclopramida** (10-20 mg, 4x/dia, geralmente 30 minutos antes das refeições) e a **domperidona** (10-20 mg, 4x/dia, 30 minutos antes das refeições), ambas apresentando propriedades gastrocinéticas e antieméticas. Um estudo de Patterson e col.⁽³⁸⁾ demonstrou que domperidona 20 mg, 4 vezes ao dia, e metoclopramida 10 mg, 4 vezes ao dia, apresentam eficácia similar na diminuição dos sintomas gastrointestinais na gastroparesia diabética. A **cisaprida** (10-20 mg, 4x/dia), droga de grande atividade gastrocinética, melhora tanto o esvaziamento gástrico, quanto os sintomas gastrointestinais durante o tratamento em curto prazo, e essa melhora se mantém durante 2 anos⁽³⁹⁾, e além disso ocorre também uma melhora das disritmias gástricas.⁽⁴⁰⁾ A **eritromicina** (200-250 mg, 3x/dia, VO), tem potente ação pró-cinética e seu efeito é dose dependente⁽⁴¹⁾ e leva a uma melhora da motilidade gastrointestinal e

diminuição dos sintomas dispépticos. Um estudo de Boiron e col.⁽⁴²⁾ relata haver, simultaneamente, um aumento da motilidade no antro e no bulbo e um relaxamento no duodeno, independente da dose utilizada. O uso de eritromicina parenteral é de particular importância no manuseio inicial de pacientes com náuseas e vômitos severos e para facilitar a passagem de tubos transpilóricos. Outra droga utilizada é a **fetodozina**, um agonista k-opióide; tem demonstrado diminuir a sensibilidade do estômago em pessoas saudáveis, podendo ser usada em diabéticos sintomáticos.^(43,44) O desenvolvimento de análogos da eritromicina sem propriedades antibióticas é bastante promissor.^(45,46)

O tratamento cirúrgico fica reservado para os casos muito severos, nos quais houve irresponsividade à terapia medicamentosa. Naqueles em que foi tentada realização de uma gastroenteroanastomose ou antrectomia com reconstrução a Billroth I, os resultados foram pouco satisfatórios. Alguns pacientes com taquigastria foram submetidos a antrectomia com melhora dos sintomas.

• CONCLUSÃO

Como foi mencionado nesta revisão, no Diabetes Mellitus são

freqüentes diversas alterações gastroesofágicas que, de acordo com as pesquisas realizadas, ocorrem tanto no diabetes tipo I quanto no tipo II, podendo os pacientes apresentarem sintomas ou não.

As manifestações incluem pirose, desconforto retroesternal, disfagia e a principal delas que é a gastroparesia diabética, que se apresenta como um conjunto de sintomas dispépticos, tais como náuseas, vômitos, dor epigástrica, saciedade precoce, plenitude pós-prandial e eructações freqüentes.

Existem vários exames para o diagnóstico, sendo a cintilografia com ^{99m}Tc o método de maior importância.

O tratamento consiste em medidas como modificações dietéticas e uso de drogas que atuem na motilidade gastroesofágica. Para os distúrbios esofágicos, utiliza-se betanecol, cisaprida, domperidona e metoclopramida. Para a gastroparesia diabética, as drogas mais utilizadas são metoclopramida, domperidona, cisaprida e eritromicina.

• SUMMARY

Diabetes Mellitus occurs in approximately 7,6% of the world population. No race, sex, or geographical localization predominates. There are

several reports of gastrointestinal impairment in D.M. The authors made an wide bibliographical revision of the situation, focusing upon the motor gastroesophageal disturbances, taking into account its clinical consequences, as well as its diagnostic and therapeutic approaches.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FELDMAN, M.; SCHILEER, L. R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Arch Internal Medicine* 1983; 98:378-84.
2. MASER, R. F.; PFEEFER, M. A.; DORMAN, J. S.; *et al.* Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Arch Internal Medicine* 1990; 150:1218-22.
3. LOCKE GR III. Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:711-6.
4. MURRAY, F. E.; LOMBARD, M. G.; ASHE, J.; *et al.* Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:840-3.

5. LLUNCH, I.; ASCASO, F.; *et al.* Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4):919-24.
6. PARKMAN, H. P.; SCHWARTZ, S. S. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Internal Medicine* 1987; 147:1447-80.
7. GUY, R. J. C.; DAWSON, J. L.; GARRENT, J. R.; *et al.* Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: Surgical considerations and changes in vagus nerve morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:686-91.
8. YOSHIDA, M. M.; SCHUFFER, M. D.; SUMI, S. M. There are no morphologic abnormalities if the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1988; 94:907-14.
9. CAMPBELL, I. A. N. Diabetic autonomic neuropathy. In Ttaltersaakl e Gabe, E. A. M. *Diabetes Clinical Management*. 1^a ed. Churchill Livingstone, New York, 1990. Cap. 27, p. 307-20.
10. JADZINSK, M. N. El espectro de la neuropatia diabetica. In: Rill, J. A.; e cols. *Diabetes Mellitus: Complicaciones Crônicas*. 1^a ed. Nueva Editorial Interamericana, México, 1992. 379 p. 295-316.
11. FRASER, R.; HOROWITZ, M.; DENT, J. Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 1991; 32:475-78.
12. BARNETT, J. L.; OWIANG, C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988; 94:739-44.
13. HEBBARD, G. S.; SUN, W. M.; DENT, J.; HOROWITZ, M. Acute hyperglycemia increases proximal gastric compliance. *Gastroenterology* 1994; 106:A509.
14. JEBBINC, H. J. A.; SAMSOM, M.; BRUIJS, P. P. M.; *et al.* Hyperglycaemia induces abnormalities of gastric mioelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994; 107:1390-97.
15. JONES, K. L.; HOROWITZ, M.; BERRY, M.; *et al.* Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:1141-46.
16. FRASER, R.; HOROWITZ, M.; MADDOX, A.; *et al.* Hyperglycaemia slows gastric

- emptying in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 30:675-80.
17. SCHVARCS, E.; PLMER, M.; AMAM, J.; *et al.* Hypoglycaemia increases gastric emptying rate in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10:660-63.
 18. SANSOM, M.; SMOUT, A. J. P. M. Abnormal gastric and small intestinal motor function in diabetes mellitus. *Dig Dis* 1997; 15:263-74.
 19. HOROWITZ, M.; MADDOX, A. M.; WISHART, J. M.; *et al.* Relationships between esophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1994; 18:229-34.
 20. WEGENER, M.; BÖSCH, G.; SCHAFFSTEIN, J.; *et al.* Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-related diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990; 8:23-26.
 21. KOSTI, C. N.; CEN, S. Functional, organic and histologic changes in stomach in diabetics patients in relation to the presence of neuropathy diabetic. *Med Pregb* 1996; 49(11-12):443-6.
 22. KATEDRY, A.; *et al.* Reative gastrite in diabetic patients with dispeptic symptoms. *Przegl Lek* 1996; 57(7):540-3.
 23. GENTILE, S.; TURCO, S.; OLIVEIRO, B.; TORELLA, R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42(1):41-8.
 24. GASBARRINI, A.; OJETTI, V.; PITOCOCO, D.; *et al.* *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(16):469-72.
 25. DE LUIS, D. A.; DE LA CALLE, H.; ROY, G.; *et al.* *Helicobacter pylori* in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998, 39(2):243-146.
 26. URBAIN, J. L.; VEKEMANS, M. C.; BOUILLON, R.; *et al.* Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphy technique. *J Nucl Med* 1993; 34: 576-81.
 27. HOROWITZ, M.; COLLINS, P. J.; SHERMAN, D. J. C. Disorders of gastric emptying and the use of radionucleolide techniques. *Am Intern Med* 1985; 145:1467-75.
 28. HOROWITZ, M.; DENT, J. Disordered gastric emptying:

- mechanical basis, assessment and treatment. *Baillere's Clin Gastroenterol* 1991; 5:372-407.
29. LOO, F. D.; PALMER, D. W.; *et al.* Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86:485-94.
 30. SIEJEL, J. A.; KREVSKEY, B.; MAURER, A.; *et al.* Scintigraphic evaluation of gastric emptying: are radiolabeled solids necessary. *Clin Nucl Med* 1989; 14:40-46.
 31. HOROWITZ, M.; HARDING, P. E.; MADDOX, A.; *et al.* Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1:97-113.
 32. PHILLIPS, W. T.; SCHWARTZ, J. G.; MCMAHON, C. A. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type II diabetic patients. *J Nucl Med* 1992; 33:1496-1500.
 33. LEHMANN, R.; BOROVIKA, S.; *et al.* Evaluation of delayed gastric emptying in diabetic patients with autonomic neuropathy by a new RNM technique and radio-opaque markers. *Diabetes Care* 1996; 19(10):1075-82.
 34. RICCI, R.; BONTEMPO, I.; CORAZZIARI, E.; *et al.* Real-time ultrasonography of the gastric antrum. *Gut* 1993; 34:173-76.
 35. HAUSKEN, T.; ODEGAARD, S.; BERSTAAD, A. Antroduodenal motility studied by real-time ultrasonography. Effects of emprostil. *Gastroenterology* 1991; 100:59-63.
 36. GHOOS, I. F.; MAES, B. D.; GEYPENS, B. J.; *et al.* Measurement of gastric emptying rate of solid by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104:1640-47.
 37. SANSOM, M.; JEBBINK, H. J. A.; AKKERMANS, L. M. A.; *et al.* Abnormalities of antroduodenal motility in type I. *Diabetes Care* 1996; 19:21-27.
 38. PATTERSON, D.; ABELL, T.; ROTHSTEIN, R.; *et al.* A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1230-34.
 39. KENDALL, B. J.; KENDALL, E. T.; SIYCAN, I.; *et al.* Cisapride in the long-term treatment of clinic gastroparesis: a 2-year open-label

- study. *J Int Med Res* 1997; 25:182-9.
40. CHANG, C. S.; LIEN, H. C.; POON, S. K.; *et al.* Effect of cisapride on gastric dysrhythmia and emptying of indigestible solids in type II diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:600-604.
41. TACK, J.; JANSEN, J.; VANTRAPPEN, G.; *et al.* Effects of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103:72-9.
42. BOIRON, M.; DORVAL, E.; METMAN, E. H.; *et al.* Erythromycin elicits opposite effects on antrobulbar and duodenal motility: analyses in diabetic by cineradiography. *Arch Physiol Biochem* 1997; 105(6):591-95.
43. GUE, M.; FIORAMONTI, J.; HONDE, C.; *et al.* Opposite effects of k-opioid agonists on gastric emptying of liquids and solids in dogs. *Gastroenterology* 1988; 95:927-31.
44. COFFIN, B.; JIAN, R.; LEMMAM, M.; *et al.* Fetodosina increases threshold of discomfort to gastric distension in healthy subjects. *Gastroenterology* 1992; 102:A407.
45. SAKAI, T.; SATHO, M.; SANO, Y.; *et al.* EM 574, one of the motilides acts as a motilin agonist in human stomach motilin receptors: in vitro demonstrations. *Gastroenterology* 1993; 104:A574.
46. TAKANASHI, H.; YOGO, K.; OZAKI, K.; *et al.* Motilin agonists activities and properties of GM-116, a novel acid-stable erythromycin derivate. *Gastroenterology* 1994; 106:A575.

• **BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA**

1. CHEN, Jiande Z.; McCALLUM, Richard W. *Electrogastrography – Principles and Applications*.1994. Raven Press Ltd. New York.
2. COELHO, Julio. *Aparelho Digestivo – Clínica e Cirurgia*. 2ª edição. 1996. Medsi Editora Médica e Científica Ltda.
3. DANI, Renato; CASTRO, Luiz de Paula. *Gastroenterologia Clínica*.. 3ª edição. 1993. Editora Guanabara Koogan S. A.
4. WAJCHENBERG, B. L. *Tratado de Endocrinologia Clínica*. 1ª edição. 1992. Livraria Roca Ltda.

ERITEMA NODOSO¹¹

Tatiana Godolphim Sacks¹²; Carolina da Cunha Souza¹³; José Alvimar Ferreira¹⁴; Marília de Abreu Silva¹⁵; Mário Barreto Corrêa Lima¹⁶.

- **RESUMO**

O Eritema Nodoso representa um processo inflamatório que ocorre nos septos entre os lóbulos de gordura subcutânea. Clinicamente, pode ser caracterizado pelo aparecimento de nódulos inflamatórios distribuídos simetricamente nos membros inferiores.

É considerado como sendo uma resposta imunológica e uma variedade de antígenos tem sido implicada. Pode servir como marcador de doenças sistêmicas, como Tuberculose, Sarcoidose, Doença Inflamatória Intestinal e Linfoma.

O diagnóstico é feito através da biópsia da lesão e estudo histopatológico.

A conduta terapêutica requer a investigação das causas mais freqüentes e o seu tratamento específico, além da

adoção de medidas paliativas que atenuem os sintomas decorrentes do processo inflamatório.

- **INTRODUÇÃO**

O Eritema Nodoso (EN) representa um processo inflamatório que ocorre nos lóbulos de gordura subcutânea⁽¹⁾, que resulta de uma reação de hipersensibilidade a estímulos antigênicos.⁽²⁾ Ocorre no decurso de várias doenças e também durante o tratamento com certas drogas.

Clinicamente é considerada uma síndrome caracterizada por lesões nodulares eritematosas, distribuídas simetricamente nas faces extensoras dos membros inferiores. Involui em cerca de três a seis semanas sem deixar cicatriz ou atrofia.

¹¹ Trabalho realizado na Clínica Médica "A" – Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, da Escola de Medicina e Cirurgia, da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

¹² Interna da Clínica Médica "A" – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹³ Acadêmica de Medicina – 5º período – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹⁴ Professor Adjunto de Dermatologia – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹⁵ Professora Adjunta da Clínica Médica "A" – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹⁶ Professor Titular da Clínica Médica "A" da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e nos achados histopatológicos.

O tratamento da forma idiopática consiste no uso de drogas antiinflamatórias não-esteroidais. Corticóides não são recomendados devido à natureza benigna do eritema nodoso e ao risco de disseminação nos casos de etiologia infecciosa.⁽²⁾

• EPIDEMIOLOGIA

O EN ocorre mais freqüentemente entre quinze e trinta anos de idade. Em crianças, o EN o faz comumente em associação com a tuberculose ou infecções estreptocócicas. Essa condição é rara em pessoas idosas.⁽³⁾

Parece não haver diferença na ocorrência do EN em áreas rurais ou urbanas.⁽³⁾

Mulheres são mais acometidas, em uma relação que varia de três a seis para cada homem.⁽⁴⁾ Antes da puberdade não existe predileção por sexo. O EN não apresenta preferências raciais.⁽⁵⁾

• PATOGÊNESE

A patogênese do EN ainda não está esclarecida. Alguns autores acreditam que ocorra uma resposta imunológica tipo III, com depósito de imunocomplexos ao redor das vênulas e

do leito capilar altamente permeável do tecido adiposo. Muitas macromoléculas tendem a difundir pelo interstício do tecido adiposo e derme profunda, e encontram resistência nos vasos linfáticos. Como consequência, se acumulam e acabam por se depositar.⁽³⁾ Outros autores acreditam numa resposta imunológica do tipo IV, baseados no fato de que o EN ocorre em pacientes que apresentam testes cutâneos com a tuberculina positivos e que nem sempre é possível a demonstração dos imunocomplexos circulantes.⁽⁶⁾

• ETIOLOGIA

O eritema nodoso pode estar associado a várias doenças, podendo surgir inclusive no decorrer do tratamento com determinadas drogas. Em países do primeiro mundo, as infecções estreptocócicas e a sarcoidose são atualmente as causas mais importantes, quase não se encontrando mais casos decorrentes de tuberculose, que são, no entanto, bastante comuns, assim como drogas e infecções por fungos, em países do resto do mundo.

1. Infecções estreptocócicas: podem ser a febre reumática, a amigdalite, a faringite, a erisipela e a escarlatina⁽⁷⁾, que são em geral

evidenciadas por altos títulos de anti-estreptolisina O.

Segundo estudos de Monreal e cols.⁽⁸⁾, a infecção estreptocócica é a causa mais comum de EN.

Segundo Lário e col.⁽⁹⁾, não foi observado aumento dos títulos de anti-estreptolisina O em vinte por cento dos pacientes estudados com faringite estreptocócica.

2. Tuberculose: já foi uma causa importante de EN no passado, principalmente em crianças, ocorrendo na ocasião da conversão primária.

Atualmente, é uma causa rara nos Estados Unidos, embora ainda seja vista em países do terceiro mundo. Deve ser excluída sempre em pacientes com menos de trinta anos de idade.

3. Sarcoidose: a associação do EN com linfadenopatia hilar bilateral e/ou paratraqueal, com ou sem infiltrados pulmonares é conhecida como síndrome de Löfgren, que pode ser uma manifestação precoce da sarcoidose, confirmada pela positividade das biópsias da mucosa nasofaríngea, glândula parótida e fígado, e pela positividade do teste de Kveim. A maior incidência desta síndrome foi descrita nos países escandinavos.⁽³⁾ É muito menos comum em outros países.

Gillot e cols.⁽¹¹⁾ relataram um caso, em que a paciente apresentava síndrome de Sweet, associada a EN, confirmada pela biópsia da lesão da face anterior da perna esquerda, e sarcoidose, e pela biópsia transbrônquica, que demonstrou granulomas sarcóidicos. Os autores acreditam que exista uma possível relação causal.

4. Viroses e *Chlamydiae*: linfogranuloma venéreo e doença da arranhadura do gato são exemplos bem definidos de infecção por *Chlamydia* como causa de EN. Deve ser suspeitada em pacientes que trabalham em contato com pássaros e que apresentam doença broncopneumônica precedendo a erupção cutânea.⁽³⁾

Mononucleose infecciosa e hepatite B devem ser mencionadas como causas virais. Cribier e cols.⁽¹⁰⁾ apontam infecção pelo HIV e HCV como causas de EN nos últimos dez anos. No entanto, estas são infecções virais crônicas com multiplicação viral contínua, o que torna extremamente difícil o estabelecimento da ligação com o EN.

5. Infecção por *Yersinia*: deve ser realizada sorologia e cultura para *Yersinia enterocolítica* em pacientes com EN que apresentam diarreia e/ou dor abdominal. Pode haver coexistência de eritema polimorfo.

6. Micoses: quérion causado por *Trichophyton verrucosum* é ocasionalmente seguido de EN. Alguns estudos apontam também *T. mentagrophytes* e *T. sulphureum* como possíveis causas.⁽³⁾ Micoses profundas, como blastomicose norte-americana, paracoccidioidomicose e histoplasmose também podem ser responsáveis pelo aparecimento de EN.

A infecção por *Histoplasma capsulatum* ocorre principalmente em indivíduos expostos à poeira rica em fezes de pássaros e pombos, que são contaminadas com fungo, a partir da inalação de um grande número de partículas infectantes. A doença regride espontaneamente na maioria dos casos.⁽²⁾

7. Outras infecções: Kleibl e cols. relataram um caso de EN isoladamente e vinte e um casos de EN associado a eritema polimorfo em pacientes com tularemia.⁽³⁾ *Salmonella* e *Shigella* podem ser isolados em pacientes com EN e diarreia.⁽¹⁰⁾ Já foi descrita a associação de EN com leptospirose⁽³⁾, sífilis⁽²⁾, acne conglobata ulcerativa aguda.⁽³⁾

8. Infestações: Harries e cols.⁽²⁾ relataram, em 1986, um caso de associação de infestação concomitante por *Gardia lamblia* e *Entamoeba*

histolytica e EN. Há relato de EN em pacientes com ascaridíase e teníase.⁽²⁾

9. Drogas: drogas como sulfonamidas, sulfaniluréis e, recentemente, tomalato de sódio de ouro, podem ser responsáveis pelo EN. É difícil estabelecer uma relação entre contraceptivos e EN.

Yang e cols.⁽¹²⁾ sugerem, em um estudo realizado em 1997, que é necessário um determinado nível de estrogênio e progesterona, para que haja o desenvolvimento de EN. Isto explicaria porque o EN durante a gestação é mais comum no primeiro trimestre.

10. Enteropatias: colite ulcerativa pode causar EN. A erupção cutânea pode preceder o quadro clínico de colite em um ano ou mais. É menor a incidência na doença de Crohn.⁽³⁾

11. Doenças malignas: a associação com doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin é bem documentada. A linfadenopatia hilar bilateral pode causar dificuldade no diagnóstico diferencial com sarcoidose, porém o teste de Kveim é negativo. Leucemia aguda é uma causa rara.

• MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A erupção cutânea é geralmente precedida por período prodrômico, caracterizado por febre, mal-estar,

emagrecimento, tosse, distúrbios gastrintestinais. Pode haver também manifestações de doenças associadas. Artralgia ocorre em cerca de metade dos casos e, geralmente, precede a erupção em duas a oito semanas. A articulação mais freqüentemente afetada é a do joelho. Os sintomas articulares podem existir por vários meses, mas depois desaparecem completamente.

A erupção é acompanhada de febre alta, dores generalizadas e mal-estar. A contagem de leucócitos pode estar normal ou levemente elevada. VHS está geralmente aumentado. Surgem, então, nódulos sobre a face anterior das pernas (principalmente na crista tibial) e ocasionalmente nas coxas e antebraços, raramente na face. Nestas localizações menos comuns, costumam ser menores e mais superficiais.

São nódulos eritemato-edematosos, dolorosos e quentes. Inicialmente são vermelho-vivo, porém, com a evolução, tornam-se vinhosos e purpúricos com tonalidade amarela-esverdeada pela destruição da hemoglobina, como ocorre nos hematomas, daí a denominação de nódulos contusiformes.

São lesões simétricas e variam em número e tamanho, sendo que os maiores nódulos se encontram nas

pernas. Às vezes se agrupam formando placas. Envolvem tecido cutâneo e subcutâneo.

Na involução ocorre hiperpigmentação moderada, mas não atrofia epidérmica ou dérmica.

• SÍNDROME DE LÖFGREN

Consiste em febrícula, eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral, reações cutâneas a tuberculina ou PPD negativos e evidência histológica de sarcoidose na pele, linfonodos ou fígado.

Afeta mulheres jovens, idade média trinta anos⁽¹³⁾, especialmente durante a gravidez e puerpério e tem evolução benigna. Apresenta-se clinicamente com nódulos eritematosos subcutâneos localizados na crista tibial e pode ser acompanhada por febre, poliartralgia e uveíte anterior. Alguns pacientes desenvolvem edema em ambos os tornozelos com sinais flogísticos. A adenopatia mediastinal pode ser unilateral ou paratraqueal, com ou sem infiltrado parenquimatoso, causando dificuldade no diagnóstico diferencial, principalmente com a tuberculose e doenças linfoproliferativas. I teste de Kveim é positivo.

O prognóstico é bom e oitenta por cento dos casos regredem espontaneamente em menos de dois anos.

- **ERITEMA NODOSO MIGRATÓRIO**

Também descrito como “Paniculite Migratória Nodular Subaguda”.

Ocorre o aparecimento de uma, ou poucas lesões, principalmente na face lateral da perna. Trauma pode ser um fator desencadeante. As lesões são nodulares, mais dolorosas e mais persistentes do que as lesões do EN. Não ocorre alteração contusiforme da cor com a evolução. Num período de semanas ou meses, a massa nodular muda de configuração, de modo migratório, tornando-se irregular e adquirindo o formato de foice. O processo tem duração de quatro a cinco meses.

Os antígenos responsáveis por esta reação ainda não são conhecidos.

Histologicamente, as alterações vasculares e perivasculares são mais profundas e com infiltrado inflamatório e mais denso que no eritema nodoso. Os lóbulos de gordura são gravemente afetados. No entanto, não existe nenhuma condição que diferencie claramente os dois processos.

O tratamento é não específico, embora se utilize com sucesso o iodeto de potássio, 360-900 mg/dia, durante três a quatro semanas.

- **HISTOPATOLOGIA**

A biópsia para o exame histopatológico deve ser realizada na lesão mais recente e deve retirar parte do tecido subcutâneo, uma vez que as alterações histopatológicas ocorrem principalmente neste local.

Em lesões recentes, ocorre edema do septo interlobular com infiltrado linfocitário, contendo pouca quantidade de neutrófilos e eosinófilos. Depósitos focais de fibrina e extravasamento de hemácias são freqüentes. Não ocorre necrose proeminente no tecido gorduroso. Podem ocorrer aglomerados de macrófagos em torno de pequenos vasos sanguíneos, ou espaços em fenda, conhecidos como nódulos radiais de Miescher.

O grau de envolvimento vascular é variável. Geralmente ocorre edema das paredes das vênulas da derme profunda. É comum haver infiltrado linfocítico. Necrose da parede dos vasos é rara. Vasculite pode ser encontrada em pacientes com EN recorrente, que apresenta como causa o uso de contraceptivos orais ou outras drogas.

Em lesões antigas ocorre alargamento do septo com fibrose e inflamação, que se estende para a periferia dos lóbulos de gordura. Geralmente não há presença de

neutrófilos e as alterações vasculares são menos proeminentes do que as que ocorrem nas lesões recentes.

Macrófagos estão presentes em maior quantidade no infiltrado inflamatório e fagocitam lipídios de adipócitos danificados, formando células espumosas. Granulomas formados por macrófagos e células gigantes multinucleadas são mais frequentemente vistas nestas lesões.

Nas lesões mais antigas ainda, ocorre alargamento do septo e fibrose, com diminuição do número de células inflamatórias, que ainda persistem na periferia dos lóbulos de gordura.

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Os casos iniciais de eritema indurado podem se assemelhar ao EN. O eritema indurado afeta geralmente a face posterior das pernas de mulheres jovens e percorre lentamente seu curso, com tendência à ulceração. Na histopatologia, apresenta vasculite e zonas de necrose nos lóbulos de gordura, o que está ausente no EN.

As lesões de vasculite nodular são menores, de consistência mais firmes e mais persistentes, envolvendo lentamente, deixando uma depressão na superfície da pele. Ocorrem mais frequentemente na face lateral das pernas

e panturrilhas, geralmente assimétricas. Histologicamente há envolvimento marcante dos vasos, com oclusão vascular, necrose, formação de granulomas e fibrose que substitui os lóbulos de gordura.

As gomas sífilíticas, bem como os nódulos da esporotricose, são unilaterais na maioria das vezes.

O eritema nodoso hansênico ocorre em outras localizações, como membros superiores, face e tronco, e difere do eritema nodoso clássico, clínica e histopatologicamente.

Placas de tromboflebite ocorrem na face lateral das pernas, são de consistência firme, irregulares e fibróticas.

Nódulos da doença de Behçet são pequenos e associados à erosão aftosa nas mucosas orofaríngea e genital ou a outros sintomas da doença.

Reações a picadas de insetos podem simular eritema nodoso, porém são de distribuição irregular.

O granuloma tricofítico nodular ocorre nas pernas, quase sempre associado à infecção tricofítica dos pés.

A doença de Weber-Christian, a necrose gordurosa do tecido subcutâneo associada à pancreatite, e a lipogranulomatose subcutânea também

podem ocorrer nas tíbias e devem ser diferenciadas do eritema nodoso.

- **ERITEMA NODOSO HANSÊNICO**

Representa um estado reacional agudo, mediado por imunocomplexos, que ocorre em pacientes com hanseníase virchowiana e hanseníase *bordeline* virchowiana.⁽¹⁴⁾

É caracterizado pelo aparecimento de nódulos subcutâneos eritematosos, mais comumente na face e membros superiores, geralmente acompanhados de febre e outros sintomas sistêmicos.⁽¹⁴⁾ Lesões hemorrágicas, pustulosas e necróticas também podem ser vistas.

Histologicamente, ocorre intensa vasculite, acompanhada de infiltrado inflamatório na junção dermo-hipodérmica e células espumosas. O acometimento é preferencialmente lobular.⁽¹⁵⁾ BAAR mortos, imunoglobulinas e complemento podem ser encontrados na área da lesão. Também é observada a presença de infiltrado inflamatório ao redor dos nervos.⁽¹⁵⁾

As drogas utilizadas no tratamento da hanseníase podem precipitar o aparecimento do eritema nodoso hansênico pela desintegração do *Mycobacterium leprae*, com liberação de

material antigênico.⁽¹⁴⁾ No entanto, o eritema nodoso hansênico também pode ocorrer independentemente do tratamento.

- **TRATAMENTO**

Quando ocorrer dor, febre e artralgia importantes, o uso de salicilatos e outros agentes antiinflamatórios não-esteroidais são de grande valor.

Barr, Ibogy e Elizaga⁽⁷⁾ relataram o uso de indometacina com sucesso e Lehman⁽⁷⁾ relatou o uso efetivo com naproxeno em um caso com dois anos de evolução.

Corticóides não são indicados geralmente e devem ser evitados quando não há certeza no diagnóstico da doença associada.

Há relato de bons resultados com iodeto de potássio.⁽⁷⁾ A indução de hipotireoidismo por terapia com iodeto prolongada (efeito Wolf Chaikoff) deve ser observada.

Todas as terapias devem ser associadas a repouso no leito.

- **CONCLUSÃO**

O EN é uma síndrome que cursa com o aparecimento de lesões nodulares eritematosas e dolorosas, distribuídas simetricamente nas faces extensoras dos membros inferiores, particularmente nas

pernas. Como essas características estão presentes na maioria dos casos, o diagnóstico é quase sempre clínico.

Entretanto, por vezes, pode se assemelhar a inúmeros quadros de paniculite e vasculite, necessitando então de exame histopatológico.

A conduta terapêutica requer a investigação das causas mais freqüentes e o seu tratamento específico, além da adoção de medidas paliativas que atenuem os sintomas decorrentes do processo inflamatório.

• SUMMARY

Erythema nodosum represents an inflammatory process occurring in the septa between the subcutaneous fat lobules. They can be clinically characterized by the appearing of inflammatory nodules symmetrically distributed in the lower limbs.

It is considered to be immunological answer to a variety of clinically important antigens, serving as a marker of systemic diseases as tuberculosis, sarcoidosis, inflammatory intestinal disease and lymphoma.

The diagnosis is made through lesion biopsy with histopathological study.

The therapeutic approach calls for an investigation of the most frequent

causes, its specific treatment, when available, besides paliative measures to attenuate the symptoms due to the inflammatory process.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FOX, M. D.; SCHWARTZ, R. A. Erythema nodosum. *Am Fam Physician* 1992; 46(3):818-22.
2. FERNANDES, N. C.; MACEIRA, J.; MUNIZ, M. M. Erythema nodosum: prospective study of 32 cases. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994; 36(6):507-13.
3. ROOK / WILKINSON / EBLING. *Textbook of Dermatology*. 5^a ed. Londres : Blackwell Scientific Publications, 1992. v. 2, p. 1931-1939.
4. EISEN, A. Z.; WOLFF, K.; FREEDBERG, E. M.; *et al.* *Dermatology in General Medicine*. 2^a ed. USA : McGraw-Hill, 1979. v. 1, p. 784-9.
5. AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. *Dermatologia*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 5, p. 67-8.
6. ELDER, D.; ELENISTAS, R.; JAWORSKY, C.; *et al.* *Lever's Histopathology of the Skin*. 8^a ed. USA : Lippincott-Raven Publishers, 1997. Cap. 20, p. 431-4.

7. ARNOLD, H. L.; ODOM, R. B.; JAMES, W. D. *Doenças da Pele de Andrews: Dermatologia Clínica*. 8^a ed. Brasil : Manole Ltda, p. 158-60.
 8. MONREAL, J. M.; DE LA SERNA, A. R. Eritema nodoso. Revisión de 68 casos. *Rev Clin Esp* 1993; 6:405-8.
 9. LARIO, B. A.; PINEY, E.; VALVERDE, V. R.; *et al.* Eritema nodoso: estudo de 103 casos. *Med Clin Barcelona* 1987; 88:5-8.
 10. CRIBIER, B.; CAILLE, A.; HEID, E.; *et al.* Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37(9):667-72.
 11. GILLOT, T. J.; WHALLET, A. J.; STRUTHERS, G. R. Ilchyshyna. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(1):54-6.
 12. YANG, S. G.; HAN, K. H.; LEE, A. Y. Development of erythema nodosum in the course of estrogen replacement therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137(2):319-20.
 13. MANA, J.; MARCOVAL, J.; GRALLES, J.; *et al.* Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997; 133(7):882-8.
 14. BHARGABA, P.; KULDEEP, C. M.; MATHUR, N. K. Erythema nodosum leprosum in subgroups of lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1997; 68(4):373-5.
 15. PIRES, M. C.; CALUX, M. de J.; VALLENT, N. Y. Histopathologic findings for the research of acid-fast bacilli in erythema nodosum. *Rev Saúde Pública* 1996; 30(6):536-41.
- **OBRAS CONSULTADAS**
1. ADAME, J.; COHEN, P. R. Eosinophilic Panniculitis: diagnostic consideration and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:229-34.
 2. BECK; BLEUMINK, B.; BERHED. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy control program of the all Africa leprosy and rehabilitation training center (Alert) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992; 60(2):173084.
 3. KUMAR, V.; MENDIRATTA, V.; SHARMA, R. C.; *et al.* Erythema nodosum in histoid leprosy: a case report. *J Dermatol* 1997; 24(9):611-4.
 4. LOCKWOOD, D. N. Management of erythema nodosum leprosum:

current and future options 67(4):253-9.
(Editorial). *Lepr Rev* 1996;

DOENÇAS INFECCIOSAS, NEUROLOGIA

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: REVISÃO DE LITERATURA¹⁷

Adriana da Costa Tavares¹⁸; Constança Beatriz Linhares Alves¹⁹; Marília de Abreu Silva²⁰; Mário Barreto Corrêa Lima²¹; Regina Papais Alvarenga²².

- **RESUMO**

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, de etiopatogenia desconhecida, caracterizada por paresia ou paralisia flácida que afeta mais de um membro, geralmente simétrica, associada à arreflexia e aumento de proteínas no líquido, sem pleocitose.

Nenhum exame clínico ou laboratorial é específico para a doença.

A terapêutica atual inclui o uso de plasmaferese ou infusão de altas doses endovenosas de imunoglobulina humana. Ambos têm eficácia semelhante, sendo que a imunoglobulinoterapia é mais

facilmente realizada, melhor tolerada pelo paciente e apresenta menor índice de riscos e complicações.

O trabalho tem como objetivo uma revisão literária sobre o tema, ressaltando as mais novas descobertas acerca dos principais aspectos da doença.

- **INTRODUÇÃO**

As neuropatias periféricas estão entre as condições neurológicas mais importantes. Elas variam em gravidade, desde anormalidades sensoriais brandas, como nos pacientes diabéticos de longa duração, até distúrbios paralíticos fulminantes e potencialmente fatais, como a SGB.⁽¹⁾

¹⁷ Trabalho realizado na Clínica Médica “A” – Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, da Escola de Medicina e Cirurgia, da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

¹⁸ Interna da Clínica Médica “A” – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

¹⁹ Acadêmica de Medicina – 5º Período – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

²⁰ Professora Adjunta da Clínica Médica “A” – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

²¹ Professor Titular da Clínica Médica “A” – Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO e Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

²² Professora de Neurologia da Escola de Medicina e Cirurgia – UNI-RIO.

A função normal das fibras nervosas mielinizadas depende da integridade tanto do axônio quanto da sua bainha de mielina. A desmielinização de um nervo periférico, mesmo em um único local, consegue bloquear a condução nervosa, resultando em um déficit funcional idêntico de degeneração axonal. As causas de desmielinização podem ser várias, como distúrbios hereditários da mielina, lesões tóxicas, mecânicas ou físicas do nervo, autoimunidade contra a bainha e ou axônio.^(1,2)

- **HISTÓRICO**

Em 1859, o médico francês Jean B. O. Landry descreveu um distúrbio dos nervos periféricos que paralisava os membros, o pescoço e os músculos respiratórios. Em 1916, três médicos parisienses: Georges Guillaïn, Jean Alexander Barre e André Strohl, demonstraram a anormalidade característica do aumento das proteínas com celularidade normal, que ocorria no líquido dos pacientes acometidos pela doença.⁽⁴⁾

Desde então, vários investigadores se interessaram pela síndrome, colhendo informações adicionais sobre o distúrbio, e demonstrando que outros músculos, além

do grupo muscular dos membros e da respiração, poderiam ser afetados, como os da deglutição, os do trato urinário, do próprio coração e dos olhos.

- **CONCEITO**

A SGB é, classicamente, uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. Uma pequena proporção de casos, entretanto, caracterizam-se por degeneração axonal aguda não-inflamatória, sendo denominados “formas axonais” da síndrome.⁽¹⁾

A doença é caracterizada clinicamente por paresia e paralisia flácida, que afeta mais de um membro, geralmente simétrica, associada à perda dos reflexos tendinosos e parestesias. A anormalidade laboratorial característica é o aumento da proteína líquórica, sem pleocitose.^(1,2)

- **EPIDEMIOLOGIA**

A doença ocorre em todas as partes do mundo, em qualquer época do ano, afetando adultos e crianças, homens e mulheres, independente da classe social e dos hábitos de vida.⁽¹⁾ Parece ser mais freqüente com o avançar da idade e é ligeiramente mais comum em homens.⁽³⁾

A incidência anual é de 2-4 casos por 100.000 habitantes na América

do Norte.⁽³⁾ Os padrões epidemiológicos são semelhantes no mundo inteiro.^(1,2)

ETIOLOGIA

É quase certamente um distúrbio imunomediado, ocorrendo em mais de 60% das oportunidades após algum tipo de infecção, que costuma preceder o início da neuropatia em 1 a 3 semanas.^(1,2)

Existiria uma semelhança estrutural entre os antígenos dos patógenos envolvidos e o nervo periférico. Desta maneira, ocorreria uma reação cruzada, envolvendo tanto a produção de anticorpos, quanto a resposta imune celular, com conseqüente ataque aos nervos periféricos e raízes espinhais.⁽³⁾

As infecções antecedentes bem documentadas incluem: gastroenterite por *Campylobacter jejuni*, viroses respiratórias e gastrointestinais, infecções por herpes vírus, CMV, *Mycoplasma sp*, HIV, vírus Epstein-Barr e espiroqueta (doença de Lyme).^(1,3) Existe o relato de um caso desta síndrome após infecção por *Haemophilus influenza*.^(1,2)

Um estudo realizado na Índia, demonstrou a associação da doença com a malária, relatando 11 casos da síndrome após 1 a 2 semanas da infecção aguda pelo *Plasmodium sp*.⁽¹⁰⁾

Outros eventos precedentes incluem: procedimentos cirúrgicos, vacinações, doenças linfomatosas (particularmente linfoma Hodgkin), doenças autoimunes, como o LES.^(1,2)

Nos EUA, vários casos da síndrome ocorreram no inverno de 1976, após programa de imunização em massa da população com a vacina contra o vírus da influenza.⁽¹¹⁾ Um estudo recente demonstrou que o risco relativo de ocorrência da doença após o uso de vacinas atuais contra o vírus é baixo: cerca de 1,7 por milhão de pessoas vacinadas.⁽¹¹⁾

• PATOGENIA

Ainda não foi totalmente esclarecida. Sabe-se que o fator de necrose tumoral alfa é altamente tóxico para a bainha de mielina e para a célula de Schwann.⁽⁵⁾

Vários estudos demonstraram que a maioria dos pacientes com a síndrome apresenta níveis séricos aumentados do FNT- α e que estes níveis se correlacionam diretamente com severidade da doença. Foi demonstrado também que a queda dos níveis circulantes de FNT- α coincide com a melhora clínica da maioria dos pacientes, sugerindo que esta citocina tenha um

importante papel na patogenia e fisiopatologia da síndrome.^(5,6,8)

Os gangliosídeos são componentes da superfície celular do tecido nervoso. Vários pesquisadores detectaram a presença de anticorpos anti-gangliosídeos nos pacientes, sustentando a hipótese de que estes anticorpos participariam da desmielinização que ocorre na síndrome.^(3,9,12)

Estudos microbiológicos mostraram que cepas de vários microorganismos, incluindo o *Campylobacter jejuni*, apresentam antígenos de superfície análogos estruturalmente aos gangliosídeos presentes no nervo periférico.^(9,12)

Concluindo, a maioria dos trabalhos atuais defende a importância da resposta imunológica na patogenia das doenças inflamatórias agudas desmielinizantes, como a Síndrome de Guillain-Barré.

• HISTOPATOLOGIA

A doença se caracteriza por uma infiltração linfocítica das raízes espinhais e dos nervos periféricos, desmielinização mediada pelo processo inflamatório e degeneração axonal secundária variável.^(1,2) Podem ser encontrados infiltrados linfocíticos perivasculares.⁽¹⁾

• CLÍNICA

Os sintomas iniciais, em geral, consistem em parestesias, com sensações de “formigamento” e “agulhadas”, mais evidentes nos membros, mas podendo acometer qualquer parte do corpo, além de dores profundas na região lombar e membros inferiores e dores musculares. As sensações dolorosas costumam melhorar em algumas semanas, sendo piores no início do quadro.^(1,3)

Em cerca de poucos dias após os primeiros sintomas, surge a fraqueza muscular, que é manifestação clínica mais típica da síndrome.⁽¹⁾ A fraqueza é geralmente simétrica, acometendo a musculatura proximal dos membros de maneira mais intensa do que a distal. O tronco, os músculos cervicais e intercostais costumam ser afetados tardiamente, assim como a musculatura respiratória, os músculos da deglutição e os da mímica facial, provocando sintomas de dispnéia, disfagia e alterações na expressão facial.^(1,3,4)

A fraqueza muscular atinge seu máximo dentro das primeiras duas semanas, quando então 20 a 30% dos pacientes necessitam de ventilação artificial, 40% ficam restritos ao leito, 20% necessitam de ajuda para caminhar, 10% podem andar mas não correr e 10% mantêm apenas sintomas leves.⁽³⁾

Ocorre a perda dos reflexos tendinosos em mais de 90% dos pacientes, geralmente após os primeiros dias.^(1,2,3)

Os nervos autonômicos podem ser acometidos, de maneira que muitos pacientes apresentam aumentos ou quedas bruscas de PA ou pulso, sudorese excessiva, constipação, retenção urinária, taquicardia sinusal ou bradicardia.⁽³⁾

A natureza potencialmente fatal da doença está relacionada à dificuldade na deglutição (podendo ocorrer broncoaspiração), à desregulação autônoma e, principalmente, ao potencial de falência respiratória. A recuperação clínica do paciente é variável.

• **DIAGNÓSTICO**

Deve ser baseado no conjunto de vários achados clínicos e laboratoriais, visto que nenhuma observação isolada é patognomônica e nenhum exame laboratorial é específico para a doença.^(1,2,4)

Os exames incluem:

a) Sangue (bioquímica básica, hemograma, CK, VHS, provas de função hepática e proteínas de fase aguda).⁽³⁾

As enzimas hepáticas estão elevadas em 1/3 dos pacientes, no momento da admissão, geralmente normalizando nas primeiras semanas.

Provavelmente, isto se deva ao envolvimento hepático na infecção precedente. O hemograma pode revelar leucocitose.⁽¹⁾

b) Imunologia (pesquisa sérica de anticorpos anti-glicosídeo, pesquisa de anticorpos contra agentes patogênicos específicos).⁽³⁾

São encontrados anticorpos contra o glicosídeo GM1 em 25% dos pacientes.

c) Exame do Líquor

O líquido geralmente se apresenta com pressão normal, celularidade sem alterações e proteínas aumentadas.^(1,2) A elevação da proteína líquórica sem pleocitose é característica da doença.⁽¹⁾ Os picos de elevação protéica se dão 4 a 6 semanas do início dos sintomas, sendo provavelmente um reflexo do processo inflamatório, a nível de raízes nervosas, com quebra da barreira hêmato-encefálica.^(1,3)

A contagem de leucócitos pode estar discretamente elevada em 12% dos pacientes.⁽³⁾

d) Estudos Neurofisiológicos

Estes estudos revelam dentro das primeiras 2 semanas: 69% de desmielinização, 3% de acometimento axonal, 3% de inexcitabilidade nervosa e 22% de resultados inconclusivos. Cerca

de 3% dos pacientes podem apresentar neurofisiologia sem alterações.⁽³⁾

Os testes de condução nervosa são importantes para o prognóstico: uma baixa amplitude no potencial evocado motor distal, indica uma provável evolução ruim para o paciente. Uma eletrofisiologia detectando desnervação também indica um mau prognóstico.⁽³⁾

e) Outros exames complementares

Dependendo das condições do paciente e suas comorbidades, pode ser necessária a solicitação de eletrocardiograma, EAS, cultura de fezes, Rx de tórax, etc.⁽³⁾

• **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial de paralisia neuromuscular aguda inclui:⁽³⁾

- Desordem do sistema nervoso central: sedativos, hipóxia, acidente vascular encefálico, lesões cerebrais, alterações metabólicas, lesões espinhais, poliomielite e doença do neurônio motor.

- Distúrbio da função neuromuscular: botulismo, polineurite, hipofosfatemia, hipocaliemia, Síndrome de Eaton-Lambert, miastenia gravis, miopatia aguda, etc.

- Outras causas de neuropatia poeriférica aguda: drogas, toxinas

(álcool, metais, organofosforados), linfoma, vasculites, difteria porfíria, etc.

• **TRATAMENTO**

Suporte geral. Devido ao potencial de deterioração rápida, com o risco iminente de parada respiratória, pacientes com diagnóstico presumível de SGB devem ser precocemente hospitalizados, para observação e monitoração cuidadosas. O local ideal para internação seria uma Unidade de Terapia Intensiva. Na presença de dificuldades para deglutir, a alimentação deve ser mantida através de sonda nasogástrica.⁽⁴⁾

As patologias concomitantes, como diabetes, hipertensão arterial, etc., devem ser monitorizadas e tratadas adequadamente.⁽⁴⁾ Nos pacientes acamados por longo tempo, devem ser usados colchões especiais e esquemas de heparinização profilática, visando prevenir as escaras do decúbito e a trombose venosa profunda, respectivamente.⁽⁴⁾

Após regressão do quadro agudo, deve ser instituída uma rotina de exercícios fisioterápicos, para auxiliar a recuperação dos doentes.⁽⁴⁾

Terapêutica específica e atual.

As duas técnicas comprovadamente eficazes no tratamento desta síndrome

são: a plasmaferese e a infusão endovenosa de altas doses de imunoglobulinas.^(2,3)

Quanto ao uso de corticóides e outros imunossupressores, vários estudos têm comprovado que não são benéficos,^(1,2,3,4) podendo mesmo ter um efeito adverso na recuperação do paciente.⁽¹⁴⁾

A plasmaferese é um procedimento no qual parte do sangue do doente é retirada; a parte líquida é separada e as células sanguíneas retornam para o organismo do paciente. Com isso, se consegue remover grande parte dos anticorpos e outros fatores circulantes que, provavelmente, têm ação na patogenia da síndrome.⁽⁹⁾

A terapia com plasmaferese, quando iniciada nas primeiras duas semanas da doença, tem um benefício significativo na recuperação do paciente com Guillain-Barré.

A administração endovenosa de imunoglobulina em altas doses tem se tornado o tratamento de maior sucesso para as doenças desmielinizantes,⁽⁶⁾ sendo segura e eficaz para adultos e crianças.^(6,13) Estudos experimentais têm demonstrado que as imunoglobulinas atuam em várias fases da resposta imunológica, além de ter o potencial de promover a remielinização axonal.^(6,7,8)

Efeitos da imunoglobulinoterapia no sistema imunológico:

a) Inibição da liberação de citocinas – foi demonstrado, através da monitorização dos níveis plasmáticos das citocinas, que pacientes tratados com imunoglobulina endovenosa apresentam queda significativa dos níveis de citocinas circulantes (particularmente FNT- α e IL-1). Esta queda ocorre em uma proporção muito maior e mais rápida do que nos pacientes não tratados ou que foram submetidos a plasmaferese.^(6,8)

b) Inibição na ativação do complemento – as imunoglobulinas em altas doses são capazes de fixar componentes do complemento em seus domínios. Prevenindo os danos teciduais causados pela cascata do complemento.⁽⁶⁾

c) Ação sobre os linfócitos – estudos *in vitro* demonstraram que ocorrem mudanças nas células T-helper, T-supressor e T-natural killer após imunoglobulinoterapia.⁽⁶⁾

d) Inibição da produção de anticorpos – as imunoglobulinas em altas doses conseguem inibir a produção de anticorpos e a diferenciação dos linfócitos B.⁽⁶⁾

e) Neutralização dos anticorpos patogênicos – foi postulado que os anticorpos envolvidos na patogenia da SGB, desencadeiam uma resposta

inflamatória, ao se ligarem, através de suas porções Fc, às células fagocíticas circulantes. Estudos *in vitro* demonstraram que a presença de grandes quantidades de imunoglobulinas no soro, competiriam por aquela ligação, bloqueando os efeitos danosos da reação inflamatória desencadeada pela interação macrófago-anticorpo patogênico.⁽⁶⁾

f) Remielinização axonal – pesquisas experimentais têm mostrado o potencial da imunoglobulinoterapia em promover-la. Ainda não foi determinado se este é um efeito direto das imunoglobulinas na bainha de mielina ou se é secundário à imunomodulação.⁽⁶⁾ Novos estudos serão necessários para maiores conclusões sobre o assunto.

Quanto à posologia, os autores recomendam a infusão venosa de 2 g/kg de peso corporal/dia de imunoglobulina, durante 5 dias consecutivos.⁽²⁾ A plasmaferese é útil quando instituída nas primeiras duas semanas da doença,⁽¹⁾ e duas sessões são suficientes para a maioria dos casos.⁽⁹⁾

Quanto aos efeitos colaterais, o principal, adverso da plasmaferese, é a instabilidade hemodinâmica causada pelo procedimento, devendo ser usada com cuidado em pacientes idosos ou portadores de doença instável.⁽¹⁶⁾

A imunoglobulinoterapia tem como principal efeito colateral as reações alérgicas, que podem ser graves.

Plasmaferese x Imunoglobulina EV. Foram realizados muitos trabalhos comparando as duas técnicas. Destes, um dos pioneiros e mais importantes foi o de Van der Meche e cols.⁽¹⁶⁾ O autor conduziu um estudo randomizado com 150 pacientes portadores da SGB (durante 6 meses), com menos de duas semanas de evolução e incapazes de andar 10 metros sem ajuda. Um grupo de doentes recebeu 5 sessões de plasmaferese (PF) dentro de 7 a 14 dias, e o outro recebeu 5 doses de imunoglobulinoterapia endovenosa (Ig).

O resultado da pesquisa foi:⁽¹⁶⁾

- Evolução e recuperação:

PF – 34% dos pacientes aumentaram 1 ou mais graus na escala de função e força muscular em 41 dias. O tempo médio para locomoção independente foi de 69 dias.

IG – 53% dos pacientes aumentaram 1 ou mais graus na escala de função e força muscular em 27 dias. O tempo médio para locomoção independente foi de 55 dias.

- Colaterais:

PF – 12 pacientes tiveram que interromper o tratamento devido ao

aumento das enzimas hepáticas e 21% tiveram aumento das transaminases.

- Complicações (pneumonia, atelectasia, trombose e dificuldades hemodinâmicas):

PF – 68% de complicações, sendo que 16 pacientes tiveram complicações múltiplas. Ocorreram 2 mortes. Quarenta e dois por cento dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, com duração média de 22,6 dias.

IG – 39% de complicações, sendo que 5 pacientes tiveram complicações múltiplas. Houve uma morte. Vinte e sete por cento dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, com duração média de 15,2 dias.

- Conclusões:

A conclusão final do estudo de Van der Meché⁽¹⁶⁾ é que a imunoglobulinoterapia endovenosa é, no mínimo, tão efetiva quanto a plasmaferese para o tratamento da SGB, oferecendo as seguintes vantagens:

a) Apresentar respostas mais rápidas e menor incidência de complicações, sendo melhor tolerada pelos pacientes;

b) Pode ser realizada em qualquer hospital, ao contrário da

plasmaferese, que necessita de máquinas e pessoal especializados;

c) Pode ser administrado em idosos e pacientes instáveis, pois apresenta risco reduzido de instabilidade hemodinâmica;

d) Tem custo equivalente à plasmaferese.

Os outros estudos que comparam as duas técnicas terapêuticas,^(17,18,19) demonstraram resultados similares ao trabalho de Van der Meché, comprovando que ambos têm eficácia equivalente, sendo a imunoglobulinoterapia melhor tolerada e mais facilmente administrada.

• PROGNÓSTICO

O prognóstico da Síndrome de Guillain-Barré é considerado bom, com mais de 90% dos pacientes alcançando uma recuperação total ou quase completa em curto prazo. Porém, cerca de 5 a 15% dos doentes poderão apresentar distúrbios severos por longo tempo, impedindo o retorno ao trabalho e outras atividades por 2 ou mais anos.⁽⁴⁾

A mortalidade da doença varia de 1,3 a 13%, dependendo muito da qualidade dos cuidados intensivos e do tratamento específico. A metade das mortes ocorrem no primeiro mês, 1/3 por complicações cardiovasculares, 1/4 por

pneumonia ou falência respiratória e o restante por outras complicações, como insuficiência renal aguda, infecções, etc.⁽³⁾

Os fatores associados a um mau prognóstico são: idade avançada, recuperação demorada, antecedente de diarreia (*C. jejuni*), presença de anticorpos anti-glicosídeo, doença clinicamente severa e ausência de tratamento imunomodulador adequado.⁽³⁾

- **CONCLUSÃO**

A SGB é uma polineuropatia desmielinizante aguda, quase certamente imunomediada, com estudos comprovando a participação da resposta imunológica na etiopatogenia da doença.

Os sintomas iniciais, em geral, consistem em parestesias, com rápida evolução para fraqueza muscular, que é a manifestação clínica mais típica da Síndrome.

Nenhum exame clínico ou laboratorial é patognomônico.

A recuperação clínica é variável e, devido ao potencial de deterioração rápida e falência respiratória, a hospitalização de todos os pacientes com a Síndrome é necessária.

As modalidades terapêuticas comprovadamente efetivas no tratamento da doença incluem a plasmaferese e a

infusão endovenosa de imunoglobulinas em altas doses. Estudos demonstraram que ambos têm eficácia similar, sendo imunoglobulinoterapia melhor tolerada, mais facilmente administrada e com menor índice de complicações.

- **SUMMARY**

Guillain-Barré's Syndrome is an acute inflammatory desmyelinating polyneuropathy, of unknown pathogeny, characterized by paresia or flaccid paralysis, affecting more than limb, generally symmetrical, associated with areflexia and augmentation of the liquoric proteins, without pleocytosis. No one clinical or laboratorial examination is specific for the disease.

The present therapy includes the use of plasmapheresis or the venous infusion of high endovenous dosages of human immunoglobulin. Both have similar efficacy, being the immunoglobulinotherapy much easily done, best tolerated by the patient and showing small percentage of risks and complications.

The present work has a objective a revision of the literature on the theme taking into account the new discoveries about the main aspects of the illness.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – ADAMS, R.; VICTOR, M. *Principles of Neurology*. 4a. ed. McGraw-Hill, EUA, 1989.
- 2 – BRAUNWALD, Fauci Anthony; ISSELBACHER, Wilson. *Harrison Medicina Interna*. 14^a ed. Rio de Janeiro : McGraw-Hill, 1998.
- 3 – MADDEN, R. D.; HUGHER, R. A. Guillain-Barré Syndrome: Recent advances. *Hosp Med* 1998, January 59; (1):55-60.
- 4 – STEINBERG, Joel S. *The Guillain-Barre Syndrome Foundation International* – “An Guervien for the Lay Person”- A booklet.
- 5 – SHARIEF, M. K.; MC, Lean B. Elevated serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1993 jun; 33(6):591-6.
- 6 – STANGEL, Martin; KLAUS, V. T. Mechanisms of Kigh-Dose Intravenous Immunoglobulins in Desmgelinating Diseases. *Ann Neurol* 1999 Jun; 56:661-3.
- 7 – NEJM. *Mechanism of Intravenous Immunoglobulins Therapy*. 1999 Jul 341(1).
- 8 – SWASH, M.; SHARIEF, M. K. Immunoglobulina reduces circulating proinflammatory cytokines in GBS. *Neurology* 1999 Jun; 52(9):1833-8.
- 9 – YUKI, N.; HIRATA, K. Mimi number of plasma exchange needed to reduce immunoglobulin in GBS. *Neurology* 1998 Sept; 51(3):875-7.
- 10 – SHAH, P. U.; KAINAD, D. R. Guillain-Barré Syndrome following malaria. *J Infect* 1999 Jan; 38(1):48-50.
- 11 – NEJM 1998 Dez; 339(25) – The GBS and the 1992-1993 and 1993-1994 – Influenza Vaccines.
- 12 – MORI, M.; NODA, M. Haemophilus influenzae has a GM 1 ganglioside like structure and elicits GBS. *Neurology* 1999 Apr; 52(6):1282-4.
- 13 – GURSES, N.; ISLEK, I. Intravenous immunoglobulin treatment in children with GBS. *Scand J Infect Dis* 1995 Dez; 27(3):241-3.
- 14 – KISSEL, J. T.; MENDELL, J. R. Plasma Exchange and Prednisone in GBS: A controlled randomized trial. *Neurology* 1985 Nov; 35(11):1551-5.
- 15 – SATER, R. A.; ROSTAMI, A. T. Treatment of GBS with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998 Dec; 51(6):9-15.

- 16 – MECHÉ, Van der. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immunoglobulin and Plasma Exchange in GBS. *NEJM* 1992 Apr; 326(17):1123-9.
- 17 – RAN, F.; RAVASIO, A. High dose intravenous immunoglobulins and plasma exchange. *Ital J Nevrol* 1995 Oct; 16(7):487-92.
- 18 – HUGHER, R. A. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for GBS. *Ther Alpha* 1997 May; 1(2):129-30.
- 19 – BRIL, V.; IRSW, K. Pilot trial immunoglobulin versus plasma exchange in patients with GBS. *Neurology* 1996 Jan; 46(1):P 100-3.