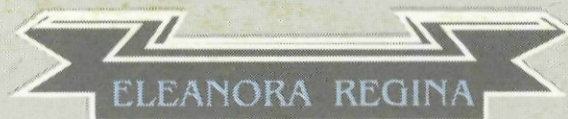


ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Vol. XXIII

N.º 86

Maio/Junho 1998



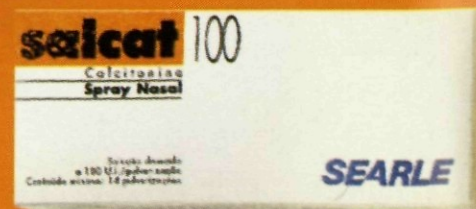
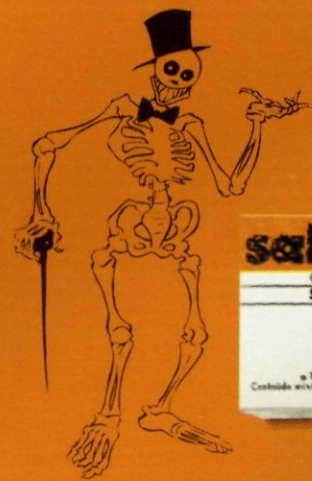
ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

SALCAT NÃO DEIXA QUE A OSTEOPOROSE ACABE COM OS OSSOS.

salcat

Calcitonina sintética de salmão.

	P.V.P.	REGIME GERAL		REGIME ESPECIAL	
		ESTADO	UTENTE	ESTADO	UTENTE
SALCAT 50 UI 14 neb.	3.941\$00	2.759\$00	1.182\$00	3.350\$00	591\$00
SALCAT 100 UI 14 neb.	5.864\$00	4.105\$00	1.759\$00	4.984\$00	880\$00
SALCAT INJ. 100 UI	3.578\$00	2.505\$00	1.073\$00	3.041\$00	537\$00



Índice

Artigo Original

- **Avaliação da Densidade Mineral Óssea em Doentes com Doença Intestinal Inflamatória**
F. Pimentel dos Santos, Pedro Gonçalves, João de Freitas,
Viviana Tavares e J. Canas da Silva..... 97

Artigo de Revisão

- **A Densidade Mineral Óssea na Espondilite Arquilosante**
F. M. Pimentel dos Santos, Viviana Tavares 103

Notícias - Grupo de Reumatologia Pediátrica..... 112

VI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica de Lisboa

Comunicações Livres 138

Agenda Nacional..... 143

Agenda Internacional..... 143

Normas de Publicação 144

Acta Reumatológica Portuguesa

Conselho Editorial

Editor Chefe (Chief Editor)	Viviana Tavares
Editor Executivo (Executive Editor)	J. Canas da Silva
	A. Aroso Dias
Editor Associados (Associated Editors)	Eugénia Simões
	Jaime Branco
	J.A. Melo Gomes
	J. A. Pereira da Silva
	J. C. Teixeira da Costa
	José António Silva
Editor Adjuntos (Assistant Editors)	Helena Santos
	M ^a José Leandro
	Pedro Gonçalves
	Rui André Santos
	Teresa Nóvoa

Sociedade Portuguesa de Reumatologia Direcção

Presidente	Dr. J. A. Melo Gomes	Tesoureiro	Dr. Carlos Miranda Rosa
Vice-Presidente	Dr ^a Cristina Catita	Vogal Região Sul	Dr. Augusto Faustino
Vice-Presidente	Dr ^a Sara de Freitas	Centro	Prof. Dr. José António Silva
Sec. Geral	Dr. A. C. Alves de Matos	Norte	Dr. Maria do Carmo Afonso
Sec. Adjunto	Dr ^a Viviana Tavares	Ilhas	Dr. Guilherme Figueiredo

Mesa da Assembleia Geral

Presidente	Dr. J. A. Pereira da Silva
Vogal	Dr. Rui Leitão
Vogal	Dr. Paulo Coelho

Conselho Fiscal

Presidente	Dr. Rui André Santos
Vogal	Dr ^a Maria José Santos
Vogal	Dr ^a Maria do Céu Maia

Presidente Eleito

Dr. Mário Rodrigues

Conselho Científico

ANATOMIA PATOLÓGICA	Dr ^a Odete Almeida	MEDICINA DO TRABALHO	Dr. A. Meyrelles do Souto
BIOQUÍMICA	Prof. Dr. J. Martins e Silva	NEUROCIRURGIA	Prof. Dr. António Trindade
CARDIOLOGIA	Prof. Dr. Mário Lopes	OFTALMOLOGIA	Prof. Dr. Castanheira Diniz
ENDOCRINOLOGIA	Prof. Dr. Galvão Teles	ORTOPEDIA	Prof. Dr. Salis Amaral
GASTROENTEROLOGIA	Prof. Dr. Guilherme Peixe	PATOLOGIA CLÍNICA	Prof. Dr. Pinto de Barros
HIDROLOGIA	Prof. Dr. Frederico Teixeira	PEDIATRIA	Dr ^a Maria José Vieira
IMUNOLOGIA	Prof. Dr. Rui Victorino	RADIOLOGIA	Dr. J. Covas de Lima
MED. FÍSICA E REAB.	Dr. Martins da Cunha	REUMATOLOGIA	Prof. Dr. A. Lopes Vaz
MEDICINA INTERNA	Dr. Monteiro Batista		

Edição e Propriedade: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Redacção: Sociedade Portuguesa de Reumatologia - R. D. Estefânia, 177, 1^o D - 1000 LISBOA

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n^o 101 897

Depósito Legal: 86 955/95

Publicidade: Rita Goulão Oliveira e Nuno Quintela Lucas

Dep. Gráfico: Lina Vinagre

Contacto com autores: Gaspar Ribeiro

Impressão e acabamento: Gráfica Manuel Barbosa & Filhos, Lda.

Tiragem: 6 000 Exemplares

Preço de n^o Avulso: 500\$00 (\$10 USD); Anual (6 números): 2000\$00 (\$30 USD)

Editado por:  FARMAPRESS
EDIÇÕES, LDA.

Contents

Original Article

- **Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Intestinal Disease**
F. M. Pimentel dos Santos, Pedro Gonçalves, João de Freitas, Viviana Tavares,
J. Canas da Silva. 97

Abstract: Some patients with inflammatory bowel disease (IBD) have reduced bone mineral density (BMD). The aim of the present study was to correlate BMD and risk factors such as age, disease duration and severity. Methods: We studied 25 patients with IBD, 15 with Crohn's disease, 10 with Ulcerative colitis. BMD of the radio was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. The BMD of the radio expressed as proximal and distal T-score, identified 7 and 5 cases of osteopenia, and 2 and 0 cases of osteoporosis, respectively. We found no correlation between BMD and risk factors. The prevalence of reduced BMD is increased in patients with IBD, as found in others series. The compromise of young patients, without others risk factors, emphasises the need for effective prophylactic measures.

Key-words: Bone mineral density, Inflammatory bowel disease, Osteoporosis.

Review Articles

- **Bone Mineral Density in Ankylosing Spondylitis**
F. M. Pimentel dos Santos, Viviana Tavares 103

Abstract: Osteoporosis and bone formation are simultaneous conditions in ankylosing spondylitis (AS). Reduced bone mass is a potencial contributor to increased prevalence of vertebral fractures, in these patients. Low mineral mass was diagnosed in axial but not in peripheral skeleton, and begins early in the course of the disease. The exact cause of osteopenia in AS remains to be determined, but may be multi-factorial. Potential factors are spine immobility, inflammatory process, genetic factors, hormonal modifications and the chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Calcium-phosphoro homeostasia seems to be normal although some studies show conflicting results.

Key-words: Ankylosing Spondylitis, Bone Mass, Fracture.

News - Paediatrics Rheumatology	112
VI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediatrica de Lisboa	138
National Agenda	143
International Agenda	143
Instructions to Authors	147

Avaliação da Densidade Mineral Óssea em Doentes com Doença Intestinal Inflamatória

F. Pimentel dos Santos ⁽¹⁾, Pedro Gonçalves ⁽²⁾, João de Freitas ⁽³⁾, Viviana Tavares ⁽⁴⁾, J. Canas da Silva ⁽⁵⁾.

RESUMO:

Objectivos: A diminuição da densidade mineral óssea (DMO) tem vindo a ser referida em associação com as doenças intestinais inflamatórias (DII). Neste trabalho pretendeu-se avaliar a correlação entre a DMO e a idade, duração e actividade da doença, enquanto factores de risco para a osteoporose. **Métodos:** Estudaram-se 25 doentes com DII, 15 com doença de Crohn (DC) e 10 com colite ulcerosa (CU), os quais efectuaram determinação da DMO a nível do antebraço por densitometria radiológica de dupla energia. **Resultados:** Utilizando a classificação da OMS e de acordo com o T score proximal e distal identificaram-se 7 e 5 casos de osteopenia, e 2 e nenhum de osteoporose, respectivamente. A análise da DMO não mostrou correlação significativa com os factores de risco estudados. **Conclusão:** A prevalência de casos em que existe uma diminuição da DMO está aumentada nos doentes com DII, sendo o valor encontrado semelhante ao descrito na literatura. O compromisso de doentes jovens, sem outros factores de risco aparente, deve motivar a instituição de medidas preventivas de forma precoce. (*Acta Reuma Port.* 1998;86:97-101)

Palavras-chave: Densidade mineral óssea, Doença intestinal inflamatória, Osteoporose.

INTRODUÇÃO

A diminuição da densidade mineral óssea (DMO) tem vindo a ser referida como uma complicação da doença intestinal inflamatória (DII)⁽¹⁻⁵⁾. Atendendo a que estes doentes têm

uma esperança de vida praticamente normal^(3,4), o risco de fractura deve ser encarado como mais um factor que pode comprometer a sua qualidade de vida⁽²⁻⁴⁾. Torna-se pois importante o estabelecimento precoce do diagnóstico e o início atempado de medidas preventivas.

(1). Interno do Internato Complementar de Reumatologia.

(2). Assistente Eventual de Reumatologia.

(3). Assistente Hospitalar de Gastroenterologia.

(4). Consultora em Reumatologia.

(5). Director do Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta.

Serviços de Reumatologia e de Gastroenterologia do Hospital Garcia de Orta.

Neste trabalho os autores pretenderam avaliar a DMO em doentes com DII e a sua eventual relação com factores de risco como a idade do doente, a duração e a actividade da DII.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram recrutados para participação no estudo os doentes com DII que acorreram à consulta de Gastroenterologia entre Novembro/95 e Maio/96.

Dos 39 doentes observados obteve-se a participação de 25, (dos quais 10 eram mulheres), com idade média de $40,2 \pm 15,8$ anos. Dez doentes apresentavam uma Colite Ulcerosa (CU) e 15 uma doença de Crohn (DC). Os diagnósticos foram estabelecidos antes do início do estudo com base em critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. A actividade da doença foi avaliada com base nos critérios de Truelove e Witts para a CU e de Harvey e Bradshaw para a DC⁽⁶⁾. A duração da doença foi definida como o tempo decorrido desde o primeiro episódio sugestivo, até ao momento de inclusão no estudo.

Na mulher o estado hormonal foi avaliado com base na história menstrual.

Fez-se a determinação da DMO a nível do antebraço por densitometria radiológica de dupla energia (DEXA) com um aparelho pDEXA da Nordland Stratec, sendo os resultados expressos em desvios padrão relativamente aos valores de massa óssea do adulto jovem (T score). De acordo com os critérios da OMS^(7,8) considerou-se como osteopenia os valores da DMO compreendidos entre -1 e -2,5 desvios padrão e como osteoporose os valores abaixo de -2,5.

Os resultados são apresentados por média e desvio padrão. As variáveis foram comparadas entre os grupos em estudo com o teste t de Student, tendo sido adoptado como nível de significância 5% ($p < 0,05$)

RESULTADOS

No momento de inclusão no estudo dos 15 doentes com DC, treze encontravam-se em remissão e dois com scores baixos segundo os critérios de Harvey e Bradshaw, embora neste grupo 2 doentes tivessem história de cirurgia com ressecção intestinal. Dos 10 doentes com CU, oito apresentavam envolvimento ligeiro e nenhum severo, segundo os critérios de Truelove e Witts.

A duração média da doença era de $6,27 \pm 7,82$ anos (oscilando entre 1 mês e 25 anos). Apenas 6 doentes tinham uma duração superior a 120 meses.

Das 10 mulheres, 4 encontravam-se em pós-menopausa, não fazendo nenhuma delas terapêutica hormonal de substituição. As restantes não tinham alterações da história menstrual.

Os valores de DMO obtidos encontram-se resumidos no Quadro I. O T score proximal médio, foi na população total foi de $-0,055 \pm 1,859$, com $1,00 \pm 1,49$ e com $-1,62 \pm 1,01$ no sexo masculino e feminino, respectivamente.

Quadro I			
	HOMENS	MULHERES	TOTAL
Idade (anos)	$37,2 \pm 15,8$	$44,8 \pm 15,8$	$40,2 \pm 15,6$
Duração DII (anos)	$5,9 \pm 7,9$	$7,9 \pm 7,8$	$6,7 \pm 7,8$
BMD Proximal	$0,92 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,08$	$0,84 \pm 0,14$
BMD Distal	$0,41 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,09$
T score Proximal	$1,00 \pm 1,49$	$-1,62 \pm 1,01$	$-0,05 \pm 1,86$
T score Distal	$1,07 \pm 1,69$	$-0,69 \pm 1,12$	$0,41 \pm 1,72$

A avaliação do T score proximal a nível do punho permite obter informação relativa ao osso cortical. Determinaram-se 6 casos de osteopenia (5 mulheres) e 2 casos de osteoporose (ambas mulheres). De salientar que neste grupo de mulheres com diminuição dos valores de DMO, encontramos as 4 mulheres em fase pós-menopausa. As restantes três eram jovens com 23, 26 e 29 anos, sem outros factores de risco aparentes, para além da DII.

Da avaliação do T score distal, obtém-se informação relativa ao osso trabecular. Determinaram-se 5 casos de osteopenia dos quais 3 eram mulheres, 2 pós-menopausicas. Não se encontrou nenhum caso de osteoporose.

Não se encontraram correlações significativas entre os valores da DMO e a idade do doente, tempo de duração ou gravidade da doença.

DISCUSSÃO

A diminuição da DMO nas DII tem vindo a ser referida na literatura com prevalências que oscilam entre 23-59%⁽¹⁻⁴⁾. Tal disparidade de resultados terá certamente a ver com os diferentes critérios de inclusão de doentes, de definição de osteopenia/osteoporose, métodos diagnósticos utilizados e com o próprio tipo de estudo efectuado (prospectivo/retrospectivo).

Na nossa série encontramos uma prevalência de osteopenia/osteoporose de 32,0% (8 em 25 doentes) quando considerámos o osso cortical e de 19,2% (5 em 25 doentes) quando considerámos o osso trabecular. Parece pois podermos presumir que o compromisso do osso cortical se fará de forma mais precoce e mais grave. Os estudos de Compston e col⁽⁴⁾ vieram em 1985 chamar a atenção para o compromisso do osso trabecular nas DII, embora tal fosse já suspeitado nos trabalhos de Nordin e col⁽⁵⁾ e de Génant e col⁽⁹⁾ apesar destes autores disporem apenas da radiologia convencional. Em todos estes estudos se evidenciou porém, um maior compromisso do osso cortical^(4,5,9), tal como acontece na nossa série.

A patogenia da osteoporose associada às DII continua a não ser completamente conhecida embora sejam múltiplos os factores apontados como determinantes da diminuição da massa óssea: 1) idade; 2) actividade da doença; 3) tempo de duração da doença; 4) corticoterapia; 5) estado hormonal; 6) estado nutricional; 7) actividade física; 8) déficite de vitamina D^(1,4). O nosso estudo centrou-se apenas na abordagem dos 3 primeiros itens citados. Os resultados obtidos não permitiram estabelecer entre

eles e a DMO qualquer correlação significativa, o que atribuímos ao reduzido número da amostra (a generalidade dos estudos apresentam séries superiores a 50 doentes).

A idade é encarada como um factor de risco independente para a osteoporose^(7,8). Na população em geral, à medida que a idade avança ocorre uma diminuição progressiva da DMO. Na mulher essa diminuição é acelerada no período peri e pós menopausa, com uma perda anual de 1-6% na coluna⁽¹⁰⁻¹²⁾ e de 0,5-1% ou mais no punho^(13,14). No homem estima-se uma perda anual de 1,2% na coluna e inferior a 0,5% no rádio⁽¹⁵⁾. Pigot⁽³⁾ e Motley⁽¹⁰⁾ nas suas séries não encontraram uma perda óssea superior nos doentes com DII, quando comparados com a população geral. Abitbol constatou porém, por análise multivariada que na DII a DMO tende a ser mais baixa em indivíduos mais jovens, com VS mais elevada e com doses mais elevadas de corticoides^(1,4), o que parece traduzir um grupo com doença mais grave.

A maior actividade da doença, leva a uma libertação de mediadores da inflamação local que posteriormente entram em circulação e têm um efeito deletério no metabolismo osseo⁽¹⁾. Foi já demonstrado que as IL-1, IL-6 e TNFa libertados na mucosa intestinal estimulam os osteoclastos e por isso a reabsorção óssea^(1,16,17) e que a IL-4 inibe os osteoblastos e portanto a formação óssea^(1,16). Para além destes mecanismos, a doença activa conduz a má-nutrição por náuseas, vómitos e anorexia⁽¹⁾, leva a maior déficite de vitamina D^(18,19) e motiva uma maior utilização de corticóides. Os trabalhos de Abitbol e col⁽⁴⁾ e de Giacomini e col⁽²⁰⁾ mostraram a relação entre a diminuição da DMO e a maior actividade da doença. Há porém um trabalho mais recente em que tal correlação não é estabelecida⁽²¹⁾.

A duração da doença foi outro parâmetro analisado não tendo sido possível estabelecer também qualquer correlação com a DMO. O mesmo sucedeu nos estudos de Pigot e col⁽³⁾, Compston e col⁽⁵⁾ e Motley e col⁽²²⁾. Este facto pode ser explicado pela discrepância existente entre o tempo objectivado desde o início dos sintomas e o somatório dos períodos de agudização da doença.

A avaliação do efeito da corticoterapia tem vindo a mostrar resultados controversos. Se em estudos iniciais Motley e col⁽⁵⁾ e Pigot e col⁽³⁾ mostraram que os doentes com osteoporose tinham recebido terapêutica corticoide em doses em regra superiores aos que apresentavam massa óssea normal, estudos subsequentes^(2,22) não encontraram tal associação.

Motley e col⁽²²⁾ encontraram uma correlação negativa entre o índice de massa corporal e a velocidade de perda de massa óssea. Aparentaram como hipóteses explicativas por um lado o efeito directo da desnutrição calórico-proteica no tecido ósseo e por outro, o efeito indirecto da própria actividade da doença como acima exposto.

Poucos têm sido porém os trabalhos sobre os mecanismos subjacentes ao turnover ósseo neste grupo de doentes. Lin e col⁽²³⁾ com base num modelo animal de DII avaliaram por técnicas histomorfométricas o osso trabecular. Após a indução de colite em ratos pela introdução de ácido 2, 4, 6 - trinitro benzenossulfórico- TNBS assistiram a uma perda de osso trabecular associada a supressão da formação óssea. Curiosamente os níveis de formação óssea tendiam a aumentar paralelamente à melhoria da colite, sugerindo assim que a perda óssea é reversível. Abitbol e col⁽⁴⁾ foram os primeiros a publicar uma série em que se determinaram os níveis de osteocalcina, tendo sido encontrado valores baixos em 29 (34%) dos doentes, 12 dos quais nunca tinham recebido terapêutica corticoide. Tal vem demonstrar uma vez mais a importância do próprio processo inflamatório. Mais recentemente Bjarnason e col⁽²¹⁾ mostraram, ao determinar os vários parâmetros de actividade osteoblástica e osteoclastica, que nas DII existe em regra um aumento da reabsorção óssea que não é acompanhada por um aumento compensatório da formação. Neste trabalho e em outros o metabolismo do cálcio tem-se mostrado normal.

Nas DII são de facto múltiplos os factores que contribuem para a osteoporose, situação que pode comprometer doentes relativamente jovens⁽⁴⁾. Sendo a esperança de vida praticamente normal neste grupo de doentes^(3,4), torna-

se importante tomar, de forma atempada, medidas preventivas visando combater a perda óssea. Em termos concretos é fundamental evitar, o tabaco e o álcool, combater a imobilização e a má nutrição e reduzir ao estritamente necessário o uso de corticoides^(8,9,24). A terapêutica hormonal de substituição deve ser implementada nos doentes com hipogonadismo e os bifosfonatos nos indivíduos com terapêutica corticoide de longo termo^(25,26). A suplementação com vitamina D e cálcio deverá também ser considerada^(1-3,7,8,26). Se estas medidas são por nós geralmente aceites e postas em prática, os estudos sobre prevenção e tratamento da osteoporose associada a DII são porém escassos e suscitam alguma controvérsia. Um estudo sobre a influência de factores relacionados com os estilos de vida demonstrou que o fumar está associado a uma diminuição da massa óssea nas mulheres, mas não nos homens com DII⁽²⁷⁾. O café e o álcool, por outro lado, não mostraram ter qualquer influência em ambos os sexos⁽²⁷⁾. A suplementação com cálcio e vitamina D não mostrou um efeito benéfico significativo sobre a DMO após 1 ano de terapêutica em doentes osteoporóticos com DII sob terapêutica corticoide⁽²⁸⁾.

A densitometria radiológica, sendo um método preciso e reprodutível, é hoje o método diagnóstico recomendado para identificar os indivíduos que necessitam de terapêutica, e para monitorizar os efeitos dessa mesma terapêutica^(1,25). Sabe-se existir uma correlação entre a DMO e o risco de fractura^(2,5) mas atendendo a que a perda óssea se faz de forma heterógena a correcta predição do risco de fractura passa pela escolha de locais clinicamente significativos^(2,3).

Muito se evoluiu no conhecimento dos mecanismos patológicos da DII e na forma de abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes. Fica porém a noção de que continua a ser uma área em que fica muito por conhecer. Seria interessante em estudos futuros tentar aferir qual o grupo de doentes em maior risco, os momentos mais adequados para a realização de densitometria óssea e a eficácia das diferentes terapêuticas disponíveis.

BIBLIOGRAFIA

1. Abitbol V, Roux C, Chaussade S. Retentissement osseux des maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 826- 832.
2. Clements D, Compston J. Osteoporosis: A serious complication of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1994; 6: 757- 760.
3. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Montbrun T, Listrat V, Dougados M, Couturier D, Amor B. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1992; 37: 1396- 1403.
4. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417- 422.
5. Compston J, Judd D, Crawley E, Evans W, Evans C, Church H, Reid E, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. 1987; 28: 410- 415.
6. Allan RN, Keighley MRB, Alexander- Williams J, Hawkins CF. *Inflammatory bowel diseases*. Second edition, Churchill Livingstone, 1990, pág. 199- 201.
7. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. *Osteoporosis*. Academic Press, 1996, pág. 1055- 1074.
8. Riggs BL, Melton LJ. *Osteoporosis- Etiology, Diagnosis and Management*, 2nd Edition, Lippincott- Raven Publishers, 1995, pág. 275- 298.
9. Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, Horst JV, Lanzl LH. Skeletal demineralisation and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol*. 1976; 11: 541- 549.
10. Motley R, Clements D, Evans W, Crawley E, Evans C, Rhodes J, Compston J. A four year longitudinal study of patients with inflammatory bowel disease. 1993; 23: 95- 104.
11. Hui L, Slemenda W, Johnston C, Appledorn R. Effects of age and menopause on vertebral bone density. *Bone Miner* 1987; 2: 141- 146.
12. Elders P, Netelenbos JC, Lips P, Ginkel F, Stelt P. Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause; a cross sectional study on lumbar bone density in 286 women of 46- 55 years of age. *Bone Miner* 1988; 5: 11- 19.
13. Pun K, Wong F, Loh T. Rapid postmenopausal loss of total body and regional bone mass in normal southern Chinese females in Hong Kong. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 87- 94.
14. Sowers MF, Clark K, Wallace R, Jannausch M, Lemke J. Prospective study of radial bone mineral density in a geographically defined population of postmenopausal caucasian women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 232- 239.
15. Meier DE, Orwoll ES, Jones JM. Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. *Ann Intern Med* 1984; 101: 605- 612.
16. De Vernejoul MC, Cohen-Solal M, Orcel P. Bone cytokines. *Curr Opin Rheumatol*. 1993; 5: 332- 338.
17. Dempster D, Lindsey R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993 ; 341: 797- 805.
18. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long- term oral vitamin D supplementation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1995; 7: 609- 614.
19. Vogelsang H, Ferenci P, Woloszczuk W, Resch H, Herold C, Frotz S, Gangl A. Bone disease in vitamin D- Deficient patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1094- 1099.
20. Giacomini D, Fries W, Luisetto G, Mussolin L, Plebani M, Martin A. Bone alterations in Crohn's disease: a comparison between active and quiescent disease. *Gastroenterology* 1994; 106: A686.
21. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40(2): 228-33.
22. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29: 1332-1336.
23. Lin CL, Moniz C, Chambers TJ, Chow JW. Colitis causes bone loss in rats through supression of bone formation. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1263- 71.
24. Compston JE. Osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 653- 682.
25. Compston JE. Detection of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease (comment). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(10): 931-3.
26. Picado C, Luengo M. Corticosteroid- induced bone loss. Prevention and management. *Drug Sat* 1996; 15(5): 347-59.
27. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(4): 367-71.
28. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F. A randomized, placebo- controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid- using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (5): 777- 86.



ROSILAN[®]

DEFLAZACORT

Supera as limitações dos corticóides tradicionais

(1,2)

* Em relação à Prednisona

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA: Rosilan[®] 2. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Comprimidos de 6 mg e de 30 mg de deflazacort (micronizado). Gotas, suspensão oral de deflazacort (micronizado) 2,275 g/100 ml. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos de 6 mg e de 30 mg. Frasco com 13 ml de suspensão de deflazacort (conta-gotas fornece 1 mg de deflazacort por gota). **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS:** **4.1. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Sendo um glicocorticóide com propriedades anti-inflamatórias e imunodepressoras, o Rosilan está indicado no tratamento de: Insuficiência cortico-suprarrenal primária ou secundária, Doenças reumáticas, Colagenoses, Doenças pulmonares, Alergias, Doenças hematológicas, Doenças neoplásicas; Doenças dermatológicas, Doenças renais, Doenças gastrintestinais, Doenças oftalmológicas, Alterações do sistema nervoso periférico. Em vista dos menores efeitos deletérios no crescimento e na massa óssea ("bone-saving", poupador do osso) o deflazacort pode tomar-se especialmente útil nos doentes que precisam de altas doses e/ou de tratamentos longos, e em especial nos doentes com outros factores de risco de osteoporose ou de atraso do crescimento. O efeito diabotogénico reduzido confere valor ao deflazacort no diabético (quando há necessidade imperiosa de corticoterapia) e nos doentes com risco aumentado de diabetes (pré-diabéticos, antecedentes familiares). **4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** A dose diária pode ser aumentada para 90 mg, ou ainda mais. As doses diárias devem ajustar-se a cada caso individual, em função do diagnóstico, da gravidade da doença, do prognóstico, da duração provável da doença e do tratamento, da resposta terapêutica e da tolerância. Deve usar-se a dose mais baixa que produza resultado aceitável; quando for possível reduzir a dose, a implementação deverá ser gradual. Durante tratamento prolongado, pode ser necessário aumentar a dose transitoriamente, durante períodos de stress ou exacerbação da doença. **Adultos: Doença aguda:** Até 90 mg/dia, em função da gravidade dos sintomas, durante alguns dias. Dependendo da resposta clínica, a dose deverá ser reduzida gradualmente até alcançar a dose mínima eficaz. **Doença crónica:** A dose de manutenção não ultrapassará habitualmente 18 mg/dia. **Crianças:** Os estudos clínicos indicam que 0,25 a 1,5 mg/kg/dia de deflazacort são doses adequadas para tratar crianças. A decisão de instaurar a corticoterapia prolongada em qualquer doente deverá basear-se na consideração dos riscos. Deverá persistir-se na avaliação continuada e repetida do estado clínico e considerar a redução da dose ou a suspensão gradual do tratamento. **4.3. CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao deflazacort ou a qualquer dos ingredientes do Rosilan. **4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Os glicocorticóides podem mascarar alguns dos sinais de infecção e aumentam o risco de infecção intercorrente. Os doentes com infeções (virais, bacterianas ou micóticas) requerem vigilância estreita. O tratamento de longo curso pode aumentar a possibilidade de infecção ocular secundária, por fungos ou vírus. A utilização durante processo de tuberculose activa deverá circunscrever-se aos casos de doença disseminada ou fulminante, sempre em associação com os esquemas recomendados de quimioterapia antituberculosa. Se houver indicação em doentes com tuberculose latente ou com reacção positiva à tuberculina, torna-se necessária observação frequente, dado o risco de reacção da tuberculose; se for necessária corticoterapia prolongada, estes doentes deverão receber um esquema de quimioprevenção. Depois de tratamento de longo curso, a suspensão da corticoterapia pode causar sintomas: febre, mialgias, artralgias e mal-estar. Este quadro pode ocorrer sem evidência de função suprarrenal insuficiente. As seguintes situações clínicas requerem precaução especial: Doença cardíaca, com insuficiência cardíaca congestiva (excepto em caso de causar retenção de sódio e de água, e excreção aumentada de potássio. Pode ser preciso restringir o sal na dieta e dar suplemento de potássio, Gastrite ou esofagite, diverticulite, colite ulcerosa se houver risco de perfuração iminente, abscesso ou infecção plogénica, anastomose intestinal recente, úlcera péptica activa ou latente, Diabetes mellitus, osteoporose, miastenia grave, insuficiência renal, instabilidade emocional ou tendência psicótica; epilepsia, Hipotiroidismo e cirrose hepática (podem aumentar os efeitos dos glicocorticóides), Herpes simples ocular (risco de perfuração da córnea). Tratamento de longo curso em crianças (pode retardar o crescimento e o desenvolvimento). Com as complicações da corticoterapia dependem das doses e da duração, deverá procurar-se a dose mínima eficaz e avaliar a relação benefício/risco antes das decisões terapêuticas, como a oportunidade de um esquema intermitente. **4.5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Embora os estudos clínicos com Rosilan não tenham permitido encontrar interações medicamentosas, deve observar-se precaução semelhante à habitual durante corticoterapia. Recomenda-se aumento das doses de manutenção dos corticosteróides quando se administram ao mesmo tempo os seguintes fármacos: anti-epilépticos (fenobarbital, fenitoína), certos antibióticos (rifampicina), anticoagulantes (cumarínicos) ou broncodilatadores (efedrina). Se o doente em corticoterapia for medicado ao mesmo tempo com certos antibióticos (eritromicina, troleandomicina), estrogénios ou preparações com estrogénios, recomenda-se reduzir a dose de glicocorticóide. **4.6. UTILIZAÇÃO EM CASO DE GRAVIDEZ E DE LACTAÇÃO:** Não se conhecem estudos de reprodução em humanos mas sabe-se que os glicocorticóides têm efeitos teratogénicos em animais. Não se recomenda Rosilan durante períodos de gestação e de aleitamento, a não ser que o benefício esperado tenha mais peso que o risco potencial. Os recém-nascidos de mães medicadas com glicocorticóides devem ser observados com o objectivo de procurar sinais de hipoadrenalismo. Os glicocorticóides são excretados no leite humano e podem causar supressão do crescimento e hipoadrenalismo no lactente; por isso, as mães em corticoterapia devem ser avisadas para não aleitarem os filhos. **4.7. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS:** Não estão descritos. **4.8. EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Os efeitos indesejáveis durante tratamentos com deflazacort são os característicos dos glicocorticóides, mas com efeitos menores no metabolismo ósseo e glicídico. Foram descritos os seguintes efeitos: susceptibilidade aumentada a infeções, alterações digestivas (diarreia, úlcera péptica, perfuração de úlcera, hemorragia, e pancreatite aguda sobretudo em crianças), desequilíbrio hidro-electrolítico (retenção de sódio com hipertensão, edema e insuficiência cardíaca, depleção de potássio), efeitos músculo-esqueléticos (miopatia com atrofia e astenia, osteoporose, balanço azotado negativo), efeitos cutâneos (diminuição da espessura da pele, estrias, acne) perturbações neuropsiquiátricas (cefaleias, vertigens, euforia, insónia, hipercinesia, hipomania ou depressão, pseudotumor cerebri em crianças), efeitos oftálmicos (cataratas subcapsulares posteriores, sobretudo em crianças, aumento de pressão intra-ocular), casos raros de reacções alérgicas, efeitos endócrinos (aumento de peso com distribuição cushingóide da panícula adiposa e face lunar, hirsutismo, amenorreia, diabetes mellitus inibição do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, atraso do crescimento, e insuficiência cortico-suprarrenal relativa que pode subsistir 1 ano ou mais após o termo de corticoterapia prolongada). **4.9. SOBREDOSAGEM:** São improváveis quadros clínicos por sobredosagem. Em animais que receberam deflazacort por via oral, a LD₅₀ foi superior a 4000 mg/kg. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. PROPRIEDADES FARMACODINAMICAS:** O deflazacort é um glicocorticóide. As propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras são utilizadas no tratamento de larga variedade de estados patológicos e são comparáveis às exercidas por outros glicocorticóides, com potência de 0,8 relativamente à prednisona e prednisolona (a equivalência terapêutica é de cerca de 6 mg de deflazacort para 5 mg de prednisona). Estudos clínicos comparativos mostram que o deflazacort, relativamente à prednisona em doses equivalentes: 1. Inibe menos a absorção intestinal de cálcio e aumenta em menor medida a excreção urinária de cálcio. 2. Reduz significativamente menos volume trabecular ósseo e o conteúdo mineral ósseo. 3. Tem menor efeito no crescimento de crianças pré-púberes. 4. Produz efeito diabotogénico reduzido em indivíduos normais, em indivíduos com antecedentes de diabetes e em diabéticos. **5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS:** Após administração por via oral o deflazacort é bem absorvido e, por acção das esteraseas plasmáticas, converte-se rapidamente no metabolito activo (D21-OH) que alcança picos plasmáticos ao fim de 1,5 a 2 horas. A ligação às proteínas do plasma é de 40%; não mostra afinidade para a globulina transportadora de corticosteróides, a transcortina. A semivida de eliminação é de 1,1 a 1,9 horas. Predomina a eliminação renal e recupera-se na urina 70% da dose administrada; os 30% restantes são eliminados nas fezes. O D21-OH metaboliza-se extensamente e apenas 18% da excreção urinária representa D21-OH intacto; o metabolito 6-beta-OH representa um terço da eliminação urinária. No animal, apenas uma quota reduzida de ¹⁴C deflazacort consegue atravessar a barreira hemato-encefálica. **5.3. DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA:** Os estudos em ratinhos, ratos, cães e macacos produziram resultados comparáveis aos já conhecidos com outros glicocorticóides em doses equivalentes. Os efeitos teratogénicos observados em roedores e coelhos são característicos dos glicocorticóides. Não se encontrou actividade carcinogénica em ratinhos mas houve efeitos carcinogénicos em ratos, semelhança do descrito para os outros glicocorticóides. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS:** **6.1. LISTA DE EXCIPIENTES:** Comprimidos de 6 mg: Celulose microcristalina 15 mg; Lactose 153 mg; Amido de milho 10 mg e Esteroato de magnésio 1,0 mg. Comprimidos de 30 mg: Celulose microcristalina 15 mg; Lactose 313 mg; Amido de milho 10 mg e Esteroato de magnésio 2 mg. **Suspensão oral (gotas):** Silicato de alumínio e magnésio 1,000 g; Carboximetilcelulose de sódio 1,000 g; Álcool benzílico 1,000 ml; Sorbitol, solução a 70% 10,000 g; Polisorbato 80 0,200 g; Ácido acético, solução a 10% q.b.p. pH 4 e Água purificada q.b.p. 100 ml. **6.2. INCOMPATIBILIDADES:** Não foram referidas. **6.3. PRAZO DE VALIDADE:** Comprimidos de 6 e de 30 mg: 3 anos. Suspensão oral (gotas): 2 anos. **6.4. PRECAUÇÕES PARTICULARES DE CONSERVAÇÃO:** O Rosilan, suspensão oral, deve ser conservado a temperatura ambiente (15 - 25°). **6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE:** Álveolo de PVC e folha de alumínio (comprimidos de 6 e de 30 mg). Frasco de vidro âmbar com tampa de alumínio e conta-gotas de vidro. **6.6. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO E DE MANIPULAÇÃO:** Não se aplica. **APRESENTAÇÕES E PREÇOS:** 20 comp. 6 mg, PVP 2.622\$, R.Geral (40%):EST.1.049\$, UTN.1.573\$;R.Especial (55%): EST.1.442\$, UTN.1.180\$. 10 comp. 30 mg, PVP 5.082\$, R.Geral (40%): EST.2.033\$ UTN.3.049\$, R.Especial (55%): EST.2.795\$, UTN.2.287\$. **Suspensão 13 ml - 22,75 mg/ml, 1 gota = 1 mg PVP 3.240\$, IVA 5% incluído** **7. NOME E DOMÍLIO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Marion Merrel, Lda. Estrada Nacional 249, Km 15 - Apartado 39 - 2726 MEM MARTINS CODEX. **8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Comprimidos 6 mg: nº 8657007. Comprimidos 30 mg: nº 8657015. Suspensão oral (gotas): nº 8657023. **9. DATA DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Comprimidos 6 mg: 08/04/87. Comprimidos 30 mg: 08/04/87. **Suspensão oral (gotas): 11/05/96.** **10. DATA DE REVISÃO PARCIAL DO TEXTO:** Fevereiro 1997. Produto sujeito a receita médica obrigatória. Para mais informações contactar a Direcção Médica

BIBLIOGRAFIA: 1- Devogelaar J et al. Bone-sparing action of deflazacort versus equipotent doses of prednisone: a double-blind study in males with rheumatoid arthritis. In: International Symposium on Osteoporosis (Abstract 374), Aalborg 27 Setembro/2 Outubro, 1987. 2- Pagano, G. y cols.: Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in 6 healthy subjects. Arch Intern Med.: 1989; 149: 1098-1101

Marion Merrell, Lda.

Estrada Nacional 249, Km 15 - Apartado 39
2726 Mem Martins Codex - Soc. Com. Quotas
C.R.C. Sintra sob. Nº 11076 - Cap. Soc. 5.000.000\$00
Cont. Nº 500 269 274

Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
A Empresa Farmacéutica da Hoechst

A Densidade Mineral Óssea na Espondilite Anquilosante

F. M. Pimentel dos Santos⁽¹⁾ e Viviana Tavares⁽²⁾

RESUMO

A Espondilite Anquilosante (EA) associa-se simultaneamente a neoformação e a desmineralização ósseas. A diminuição da massa óssea contribui para o aumento da prevalência de fracturas neste grupo de doentes, as quais surgem de forma espontânea ou após traumas menores. A determinação da massa óssea, independentemente dos métodos diagnósticos utilizados, tem revelado um compromisso do esqueleto axial e uma preservação da massa óssea a nível periférico. Esta alteração estabelece-se desde estadios precoces da evolução da doença. Os mecanismos subjacentes à perda de massa óssea continuam a ser desconhecidos, embora pareçam ser de natureza multifactorial. Têm sido apontados como factores potencialmente relevantes a imobilização causada pela anquilose, os mediadores do próprio processo inflamatório, o terreno genético, o ambiente hormonal e o uso de AINE's. O metabolismo fosfocálcico, embora os resultados sejam contraditórios, não parece encontrar-se alterado.

Palavras-Chave: Espondilite Anquilosante, Massa Óssea, Fractura.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição clínica de Espondilite Anquilosante (EA) é atribuída a Conner em 1961, embora dados de natureza paleontológica indiquem tratar-se de uma doença mais antiga⁽¹⁾.

Passaram mais de 25 anos sobre a descoberta da associação entre a EA e o HLA B27, muitos dados novos têm surgido apontando para a importância de agentes infecciosos e de factores genéticos nos seus meca-

nismos fisiopatológicos, mas muitas questões continuam ainda em aberto⁽²⁾.

De uma forma genérica e sucinta, podemos dizer que a EA é uma doença de etiologia desconhecida, com um envolvimento predominantemente axial cuja evolução pode culminar ao fim de anos numa anquilose irreversível da coluna e das articulações sacro-ílicas^(1,3).

Curiosamente e contrastando com o processo de neoformação óssea, parece desenvolver-se uma osteopenia/osteoporose

(1). Interno do Internato Complementar de Reumatologia.

(2). Consultora em Reumatologia.
Serviço de Reumatologia do HGO.

desde estadios muito precoces da evolução⁽⁴⁾. Os mecanismos que lhe estão subjacentes continuam porém a ser desconhecidos.

Este artigo pretende dar uma panorâmica dos vários trabalhos efectuados neste domínio bem como das hipóteses surgidas para explicar os mecanismos fisiopatológicos da osteoporose associada à EA.

AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA NA EA

Ao longo dos anos, e em certa medida tirando partido dos métodos diagnósticos disponíveis, várias têm sido as técnicas utilizadas para a determinação da massa óssea⁽⁴⁻¹³⁾. Esta situação cria obviamente dificuldades na comparação dos resultados obtidos, embora estes, apontem de uma forma genérica no mesmo sentido, como veremos.

a) RADIOLOGIA CONVENCIONAL

Hanson e col⁽⁵⁾ estudaram em 1971 utilizando radiografias da coluna, 50 doentes (40H,10M), com idades compreendidas entre os 24-79 anos e uma duração de doença oscilando entre os 3M-50 anos. Com base numa escala radiológica a osteoporose foi classificada em ausente, mínima, moderada ou grave. Apenas 4 indivíduos não apresentavam osteoporose; nos restantes estabeleceu-se uma correlação entre a gravidade da osteoporose e a duração de evolução da doença. A eventual repercussão da doença no esqueleto periférico foi estudada de forma indirecta utilizando radiografias das mãos (2.º metacarpo). No subgrupo de 23 doentes em que foi feita a determinação, onze apresentavam sinais de osteoporose, mas de forma menos grave que na coluna, segundo os autores.

Posteriormente um estudo de Spencer e col⁽⁶⁾ confirmou estes resultados iniciais. Nos 200 doentes observados encontrou também,

baseado em critérios radiológicos, 30,5% de indivíduos com desmineralização óssea, a qual se correlacionava com idade mais avançada e maior gravidade da doença.

b) ABSORCIOMETRIA MONOFOTÓNICA

Esta técnica foi utilizada por Devogelaer e col⁽⁷⁾, para avaliação da massa óssea a nível do rádio, tentando determinar a repercussão da doença a nível periférico. Não foram encontradas diferenças significativas entre os doentes e o grupo controle. Muito recentemente Lee e col⁽⁸⁾ retomou esta técnica, num estudo comparativo de diferentes métodos diagnósticos, chegando a resultados similares.

c) ABSORCIOMETRIA BIFOTÓNICA (FONTE RADIOACTIVA OU A RX)

Will e col⁽⁴⁾ foram os primeiros a publicarem um artigo em que a determinação da massa óssea na EA se fez por absorciometria bifotónica utilizando o gadolinium 153 como fonte emissora. Este foi também o primeiro artigo a incluir sómente indivíduos em fase precoce da evolução da doença, passando a ser um artigo de referência nesta área. Os autores estudaram 25 doentes, todos do sexo masculino, com idade média de 33±7,1 anos (oscilando entre os 18-50 anos) e uma duração média de doença de 11,5±6 anos. Foram apenas incluídos indivíduos com envolvimento ligeiro da coluna e bacia (com base em critérios radiológicos) e com um índice de Schober superior a 5 cm. Os doentes, apesar de serem jovens, terem uma doença de curta duração com repercussão clínico-radiológica mínima e de terem actividade física normal (7,1 h doentes ± 4,9 h grupo de controlo, não sendo esta diferença estatisticamente significativa), apresentavam

valores de massa óssea inferiores ao grupo controle, a nível da coluna lombar e do colo femural. Pelo contrário, a determinação a nível do punho não mostrava diferenças significativas entre os dois grupos, o que reforça os resultados obtidos por absorciometria monofotónica.

Os estudos seguintes envolveram simultaneamente doentes em fases precoces e avançadas de doença.

Devogelaer e col⁽⁷⁾, estudaram 70 doentes com EA (60H, 10M). A idade média era de $39 \pm 1,5$ e de 35 ± 3 anos respectivamente e a duração média da doença de $15,4 \pm 1,5$ e de $13,1 \pm 2,7$ anos, respectivamente. A massa óssea foi determinada por absorciometria bifotónica com fonte radioactiva a nível da coluna lombar. O grupo do sexo masculino com doença pouco evoluída evidenciou valores inferiores aos do grupo controle. Nos homens com doença evoluída (coluna em bamboo e sinal do carril) e no grupo feminino não se encontraram diferenças com a população de referência. Nem a idade de início, nem a duração de doença se correlacionaram com os valores de massa óssea (quer no grupo total quer em cada um dos sub-grupos). Este estudo é curioso porque ao seguirem 19 doentes, os autores verificaram um aumento médio anual da massa óssea da coluna lombar de 1,3%.

O primeiro estudo com recurso à absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) reporta-se a Donnely e col⁽⁹⁾, tendo sido publicado em 1994. Os autores estudaram 87 doentes (62H e 25M) com idades médias de $43,5 \pm 12,3$ e $44,8 \pm 11,9$ anos e duração média de doença de $16,3 \pm 9,8$ e $16,6 \pm 12,3$ anos, respectivamente. A DMO a nível da coluna lombar, no grupo masculino, encontrava-se diminuída nas fases precoces e aumentava nas fases evoluídas, reforçando os dados do estudo anterior⁽⁷⁾. A DMO a nível do colo femural estava diminuída em ambos os sexos, comparativamente ao grupo controle, e de forma proporcional à gravidade da

doença (critério utilizado - índice de Schober). Segundo os autores a determinação do corpo inteiro, embora denotasse um valor baixo não era proporcional à desmineralização do esqueleto axial (valores não disponíveis no artigo).

Os trabalhos seguintes^(8,10) continuaram a utilizar a DEXA como forma de avaliação da massa óssea e apesar de se basearem em diferentes critérios de gravidade da doença (critérios radiológicos e/ou índice de Schober) chegam a conclusões globalmente semelhantes. Assim, em fases precoces da doença, a DMO da coluna lombar é baixa em relação às populações de referência^(8,10), e é normal^(6,10) ou mesmo elevada⁽⁹⁾ em fases avançadas. A nível do colo femural a DMO é normal⁽⁸⁾ ou reduzida^(9,10) nas fases precoces, agravando-se essa redução nas fases avançadas⁽⁸⁻¹⁰⁾. Estas conclusões são válidas sobretudo para o sexo masculino; para o sexo feminino os resultados são por vezes contraditórios, o que é atribuído ao reduzido número de doentes incluídos nos estudos e eventualmente, devido à intervenção de outros factores. Os vários autores a utilizarem a absorciometria bifotónica (com fonte radioactiva ou radiológica) são unânimes em atribuírem o falso aumento da massa óssea a nível da coluna lombar, em fases avançadas da doença, à presença de pontes sin-desmofitárias e de outras calcificações ligamentares, que são incluídas na avaliação⁽⁷⁻¹⁰⁾. Do mesmo modo a presença de calcificações aórticas e de alterações degenerativas contribuem para falsos aumentos da massa óssea⁽¹¹⁾. Alguns autores defendem por isso a realização de DEXA em incidência lateral, como uma forma mais sensível de determinação de osteoporose e de risco fracturário do corpo vertebral nos doentes com EA⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Bronson e col⁽¹³⁾ num estudo publicado em 1998 mostraram que a medição da massa óssea em incidência PA não apresentava diferenças estatisticamente significativas entre doentes e grupo controle. Pelo con-

trário, as determinações de L3 (por incidência lateral), do colo femural e da anca total, apresentavam valores significativamente inferiores no grupo dos doentes.

A DEXA por incidência lateral é porém, tecnicamente mais difícil, tem menor precisão e limita o número de corpos vertebrais passíveis de leitura devido à interposição óssea (últimas costelas e osso íliaco)^(13,14). Atendendo a estas limitações da técnica Singh e col, num estudo anterior⁽¹⁵⁾, recomendavam a leitura no colo femural ou no triângulo de Wards como indicadores fiáveis da presença e da gravidade da osteoporose nos indivíduos com EA evoluída, altura em que as determinações da coluna lombar se tornam insensíveis.

d) TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA QUANTIFICADA

Devogelaer e col.⁽⁸⁾ estudaram 10 dos 70 doentes da sua série por tomografia computadorizada entre L1-L4. Os valores obtidos por esta técnica foram sempre inferiores, quer ao grupo controle, quer aos valores encontrados por DPA. A interferência dos sindesmofitos nas determinações por DEXA tornaram-se óbvias - 3 doentes com determinações normais de massa óssea por DEXA, apresentavam valores muito baixos na determinação por TAC. Por esta razão, os autores defendem a tomografia computadorizada como método de avaliação da massa óssea neste grupo de doentes, embora tal continue a não ser muito usual.

e) ACTIVAÇÃO NEUTRÓNICA

Reid e col⁽¹⁶⁾ em 1986 estudaram 20 doentes (14H, 6M) por activação neutrónica. Utilizaram um ciclotrão como fonte emissora de neutrões, os quais ao reagirem com o cálcio corporal levavam à produção de raios gama.

Um detector fazia a sua determinação e a análise comparativa com o obtido por um fantoma obtinha-se o valor do cálcio corporal total. Encontraram uma baixa massa óssea em 5,5% dos doentes e uma perda anual de cálcio corporal total de 2,9%.

O METABOLISMO ÓSSEO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A homeostasia do cálcio parece encontrar-se normal nos indivíduos com EA. As determinações do cálcio, fósforo, vitamina D, cálcio/creatinina e paratormona, não mostram diferenças significativas, entre doentes e grupos de controlo, na generalidade dos estudos efectuados^(4, 11, 17). Os trabalhos de Franck e Keck⁽¹⁸⁾ e de Bronson e col⁽¹⁴⁾ apresentam porém resultados diferentes. No primeiro os doentes com EA tendiam a apresentar valores de paratormona aumentados, enquanto no segundo, os aumentos se verificavam nos valores de vitamina D. Os restantes parâmetros não se apresentavam alterados em ambos os estudos.

Os marcadores de remodelação óssea têm vindo a ser utilizados com o intuito de melhor se compreender os mecanismos subjacentes à osteopenia verificada nestes indivíduos.

Os estudos têm sido concordantes em relação à normalidade dos marcadores de formação óssea. As determinações da fosfatase alcalina total^(4, 14, 19), da sua isoenzima óssea^(14, 19) e da osteocalcina^(11, 14, 17, 19) têm sido normais. A excepção é uma vez mais o trabalho de Franck e Keck⁽¹⁸⁾ que mostra valores diferentes e contraditórios com fosfatase alcalina total aumentada e osteocalcina baixa.

A avaliação dos marcadores de reabsorção óssea tem motivado menor controvérsia. A hidroxiprolinúria apenas foi avaliada no estudo de Lee e col⁽⁸⁾ tendo-se mostrado normal. As piridinolinas urinárias encontravam-

se aumentadas na série de Marhofer e col⁽¹⁹⁾ e de Bronson e col⁽¹⁴⁾. Marcadores mais específicos como a desoxipiridinolina e o telopeptido carboxiterminal do colágeno tipo I, foram estudados por estes últimos autores, tendo sido detectados valores igualmente elevados. Os autores chamam no entanto à atenção para a possibilidade de estes resultados terem sido influenciados por valores particularmente altos de dois doentes⁽¹⁴⁾.

Fica-se assim com a ideia de que os parâmetros biológicos apontam para uma normalidade do metabolismo ósseo na EA.

HISTOMORFOMETRIA E EA

Os estudos histomorfométricos deveriam oferecer um contributo adicional para o esclarecimento de algumas dúvidas persistentes sobre a remodelação óssea dos doentes com EA. Existem apenas 3 estudos efectuados e incidindo num reduzido número de doentes, motivo pelo qual muitas dúvidas persistem.

O primeiro estudo remonta a 1971 tendo sido realizado por Hanson e col⁽⁵⁾ tendo sido estudados 5 doentes através da realização de uma biópsia efectuada na 11^a costela. Os resultados evidenciaram uma redução da espessura cortical, um aumento da superfície de reabsorção, ligeira diminuição da superfície do osteoide e da captação de tetraciclina; não foi estudado o osso trabecular.

Só em 1997 aparecem 2 estudos em que variáveis histomorfométricas foram novamente estudadas com base em biópsias efectuadas na crista ilíaca^(11,20). Ambos mostram uma diminuição do volume trabecular (BV/TV) e da espessura trabecular (TbTh). O parâmetro de reabsorção óssea, superfície de erosão/superfície óssea não se apresenta alterado. Em relação aos parâmetros de formação óssea, encontram-se significativamente alterados o volume osteoide relativo (OS/BS) e a espessura osteoide (OTh). Pelo contrário o

volume osteoide absoluto (OV/BV) e a interface osteoblasto/osteoide (Obs/BS) não se encontram significativamente diferentes dos valores padrão. Ambos concluem que no processo conducente à osteoporose a diminuição da formação óssea será mais relevante que o aumento da reabsorção óssea; esta conclusão é contrária à proposta por Reid⁽¹⁶⁾. Estas conclusões são também diferentes das inferências retiradas dos estudos baseados nos parâmetros biológicos.

AS FRACTURAS ASSOCIADAS À ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A importância da determinação da DMO nos indivíduos com EA advém da sua maior vulnerabilidade para a ocorrência de fracturas de que resulta uma morbidade significativa, com uma alta incidência de complicações neurológicas e risco de vida⁽²¹⁻²⁴⁾. Não sabemos exactamente qual a frequência da sua ocorrência, mas os vários estudos efectuados mostram valores sempre superiores aos da população de referência oscilando entre os 4 e os 18%^(5,9,25,26).

Pelo facto de surgirem frequentemente após traumatismos minor condicionando uma dor que não é frequentemente valorizada pelo doente, aliada às dificuldades de interpretação do RX de uma coluna que já apresenta muitas alterações^(21,22), surgem muitas vezes atrasos diagnósticos.

Hunter e col⁽²²⁾ estudaram 20 doentes com EA e fracturas dos quais 13 tiveram diagnóstico precoce e 7 diagnóstico tardio. Dezanove das 22 fracturas ocorreram na região cervical, 14 após traumatismo minor, 3 por quedas em escadas, 4 por acidente de viação e 1 após manobras de ressuscitação. Em 9 fracturas diagnosticadas precocemente com a instituição de tratamento conservador houve boa consolidação óssea, ausência de compromisso neurológico e melhoria significativa em 3 casos.

Ralston⁽²⁶⁾ apresentou a maior série estudando 111 doentes. O diagnóstico de fractura vertebral foi estabelecido com base num índice de altura vertebral (fractura quando altura porção anterior/porção posterior «0,8 a nível dorsal e «0,85 a nível lombar). Foi também utilizado uma escala radiológica para classificar a gravidade da espondilite. Diagnosticaram-se 15 fracturas de compressão e 5 bicôncavas, entre D4-L3. Os doentes com fracturas tinham índice sindesmofitario superior com maior deformidade da coluna, menor mobilidade e menor expansão toracica quando comparados com os doentes que não as apresentavam (aferidas para o sexo, idade e duração de doença).

Donnelly e col⁽⁹⁾ na sua série de 87 doentes, com base em critérios de altura do corpo vertebral determinou 9 fracturas (10,3%) sendo o local mais frequente entre D8-D10.

Os doentes com fractura tendiam a ser do sexo masculino, de idade superior, com maior duração da doença, com Schober menor e distância tragus - parede superior.

Finalmente Cooper e col⁽²⁵⁾ num estudo com características diferentes, em que se pretendia avaliar o risco fracturário (do esqueleto axial e periférico), estudou 158 doentes ao longo de 30 anos. A idade, a maior duração de doença, o maior envolvimento espinhal e menor mobilidade apresentavam risco superior no esqueleto axial. Este constitui o único estudo em que se avalia o risco de fractura a nível periférico, sugerindo que mesmo na doença avançada o risco de fractura osteoporótica não se eleva.

HIPÓTESES FISIOPATOLÓGICAS

Do que ficou dito se depreende que a osteoporose ocorre nos indivíduos com EA desde uma fase precoce da doença⁽⁴⁾ afectando sobretudo o esqueleto axial e determinando um aumento do risco de fractura. Se na maioria dos casos as fracturas são assintomáticas,

noutros associam-se a complicações neurológicas e constituem um dos factores que contribuem para a cifose progressiva da coluna^(21,22,26). A osteoporose parece poupar o esqueleto periférico como demonstram os estudos por absorciometria monofotónica^(4,7,8,26) a nível do rádio. Tal é também reforçado de forma indirecta no estudo de Cooper e col⁽²⁵⁾, em que doentes e grupo controlo apresentam níveis fracturários idênticos.

Os mecanismos subjacentes a esta osteoporose continuam a ser desconhecidos, apesar das inúmeras hipóteses diagnósticas avançadas.

Alguns autores sugeriram que a diminuição da mobilidade raquidiana associada à deslocação da força de gravidade das trabéculas vertebrais para os sindesmofitos e calcificações ligamentares justificaria a diminuição da densidade mineral óssea nestes doentes^(27,28). Esta explicação parece porém pouco provável pois como vimos nos múltiplos trabalhos referidos, a desmineralização óssea estabelece-se desde fases precoces quando não existe alteração da mobilidade raquidiana. Esta tese é também defendida por Callin⁽²⁸⁾ que afirma que nas fases iniciais os factores sistémicos deveriam exercer um papel mais relevante que os factores mecânicos locais.

Os mediadores da inflamação IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , TGF β e Pg exercem influência na remodelação óssea ao modularem a actividade osteoclástica⁽²⁹⁻³⁴⁾. O facto de a desmineralização ocorrer a nível do esqueleto axial, ou seja no local onde o processo inflamatório é mais marcado, e poupar o periférico, como anteriormente foi demonstrado, reforça a importância destes mediadores. Existem inclusivamente estudos que demonstraram a elevação da IL-6^(8,35) e da IL-2⁽³⁶⁾ no soro de doentes com EA.

Outra possibilidade para explicar a osteopenia é a própria influência genética. Lee⁽⁸⁾ aponta para a possibilidade de um "gene de densidade óssea" se encontrar asso-

ciado ao HLA B27, impossibilitando a aquisição de um pico de massa óssea normal. Os genes do TNF α encontram-se localizados no braço curto do cromossoma 6⁽⁴⁾, em justaposição com o locus B do HLA. A interacção dos dois genes poderá motivar a osteopenia precoce⁽⁴⁾.

Uma alteração do ambiente hormonal nestes doentes foi também apontado como exercendo influência no metabolismo ósseo. Os poucos trabalhos realizados neste domínio apresentam contudo resultados discordantes. Spector e col⁽³⁷⁾ encontraram valores de testosterona sérica normais mas Serrano e col⁽³⁸⁾ identificaram uma inversão da relação estradiol/testosterona e uma diminuição da reserva testicular de testosterona.

Por fim os próprios AINE's, fármacos correntemente utilizados na terapêutica destes doentes, podem influenciar quer a formação quer a reabsorção óssea⁽³⁹⁾, por interferirem na síntese das prostaglandinas^(8,39). É contudo interessante referir que Marhoffer⁽¹⁹⁾, não encontrou diferenças na concentração de piridinolinas, em doentes com EA fazendo ou não AINE's, o que sugere a ausência de um efeito significativo destes fármacos no metabolismo ósseo nas doses utilizadas.

CONCLUSÕES

A diminuição da massa óssea está associada à EA como ficou documentado nos diversos estudos efectuados com recurso a diferentes métodos diagnósticos. O metabolismo fosfocálcico parece não se encontrar alterado embora algumas dúvidas subsistam devido a resultados contraditórios obtidos pela análise dos parâmetros bioquímicos e dos estudos histomorfométricos. Não existe um mecanismo definido responsável pela osteopenia, parecendo pois, serem múltiplos os factores, que para isso contribuem. O aumento da prevalência de fracturas osteoporóticas está

documentado devendo ser tomadas as medidas preventivas adequadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Klippel J, Dieppe P. Rheumatology. In: Mosby-Year Book Limited. Ankylosing Spondylitis: History. London, 1994, 23.1-2.
2. Scofield RH. Etiopathogenesis and biochemical and immunologic evaluation of spondyarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology* 1996, 8: 309-315.
3. Carrete S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983, 26: 186-90.
4. Will R, Bhalla AK, Palmer R, Ring R, Calin A. Osteoporosis in early spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989, i: 1483-5.
5. Hanson CA, Shangrin JW, Ducan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop* 1971, 74: 59-64.
6. Spencer DG, Park WM, Dick WM, Papazoglou SN, Bucharan WW. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol* 1979, 6: 305-315.
7. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis: a comparison of plain radiographs with single and dual photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 1062-7.
8. Lee YS, Schlotzhaver T, Ott S, van Vollenhoven RF, Hunter T, Shapiro J, Marcus R, Mc Guire J. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Ann J Med* 1997, 103: 233-41.
9. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolf I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994, 53: 117-21.
10. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EKW. Bone mineral density in ankylosing spondylitis: DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Joint Surg* 1993,76-B: 660-5.
11. Slosman DO, Rizzoli R, Donath A, Bonjour JP. Vertebral bone mineral measured laterally by dual-energy x-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 1990, 1: 23-29.
12. Yu W, Gluer CC, Fuerst T, et al. Influence of degenerative joint disease on spinal bone measurements in postmenopausal woman. *Calcif Tissue Int* 1995, 57: 169-74.
13. Bronson Wd, Walker JE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998, 25: 929-35.
14. Mazess RB, Barden HS, Eberle RW, Denton MD. Age changes of spine density in posterior-anterior and lateral projections in normal woman. *Calcif Tissue Int* 1995, 56: 201-5.
15. Singh A Bronson W, Walker S, Allen S. Relative value of femoral and lumbar bone mineral density assessments in patients with ankylosing spondylitis. *Southern Med J* 1995, 88(9): 939-43.
16. Reid D, Nicoll JJ, Kennedy N, Smith M et al. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1986, 13: 932-35.
17. Wendling D, Dumoulin G. Spondylarthrite ankylosante et paramètres phosphocalciques. *Rev Rhum* 1991, 58(4): 279-81.
18. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993, 52: 343-46.
19. Marhoffer W, Stracke H, Ibrahim M et al. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54: 556-59.
20. Szejnfeld V, Monier-Faugere M, Bognar B et al. Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997, 24: 683-8.

21. Hunter T, Dubo HIC. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. *Ann Inter Med* 1978, 88:546-9.
22. Hunter T, Dubo HIC. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1983, 26(6): 751-9.
23. Murray GC, Persellin RH. Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature. *Am J Med* 1981, 70:1033-42.
24. Trent G, Armstrong GWD, O'Neil J. Thoracolumbar fractures in ankylosing spondylitis: high-risk injuries. *Clin Orthop Rel Res* 1988, 227: 61-6.
25. Cooper C, Carbone L, Michet C, Atkinson E et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994, 21: 1877-82.
26. Ralston S, Urquhart G, Brzeski M, Sturrock R. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1990, 300: 563-5.
27. Lindholm TS, Tornkvist H. Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the antiinflammatory drug ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1981, 10: 38-42.
27. Rubinstein HM. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991, 30:160.
28. Callin A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991, 30: 318-9.
29. Feyn JMH, Elford P, Padova FE, Trechsel U. Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroid hormone. *J Bone Min Res* 1989, 4: 633-8.
30. Gowen M, Wood D, Ihrle EJ, McGuire MKB, Russel Rgg. An interleukine-1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature* 1983, 306: 378-80.
31. Marie PJ, Barden HS. Facteurs locaux du remodelage osseaux. *Rev Rhum* 1993, 60: 54-63.
32. Meyer O. Interleukine-1 et tumor necrosis factor. *L'actualité Rhum* 1988, 243-57.
33. Stern PH, Krieger NS, Nissenson RA et al. Human transforming growth factor alpha stimulates bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1985, 76: 2016-20.
34. Tashjian AH, Voelkel EF, Levine L et al. Evidence that the bone resorption stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E2: a new model for hypercalcemic of cancer. *J Exp Med* 1972, 136. 1329-43.
35. Gratacos J, Collado A, Filela X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-A, IL-1b and IFN-g) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum <il-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994, 33: 927-31.
36. Wong WM, Howell WM, Coy SD et al. Interleukine-2 is found in the synovium of psoriatic arthritis and spondyloarthritis, not in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996, 25: 239-45.
37. Spector TD, Ollier W, Percy LA et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989, 8: 37-41.
38. Tapia-Serrano R, Jimenez-Balderas F, Murrieta S, Bravo-Gatica C et al. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chronic gonadotrophin. *J Rheumatol* 1991, 18: 841-8.
39. Lindholm TS, Tornkvist H. Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the antiinflammatory drug ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1981, 10: 38-42.

NOVO

Diclootec®

diclofenac Na/misoprostol



O MELHOR DE 2 MUNDOS

elevada eficácia
anti-inflamatória
e analgésica

redução do risco de
lesões gastroduodenais

O AINE de 1ª escolha que alarga as fronteiras da terapêutica anti-inflamatória

 **I. lepori**
GRUPO ANGELINI

Composição: 50 mg de diclofenac de Na no núcleo entérico e 200 µg de misoprostol na cobertura por comprimido. **Categoria e Actividade Farmaco-Terapêutica:** Anti-inflamatório não esteroide: Diclootec é uma combinação de um fármaco anti-inflamatório não esteroide (diclofenac de sódio) com actividade anti-reumática, analgésica e antipirética, e de um agente protector da mucosa gastroduodenal (misoprostol), um análogo sintético da prostaglandina E1. Nas doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do Diclootec proporcionam uma rápida resposta clínica que se traduz num alívio dos seus sinais e sintomas, tais como a dor em repouso, a dor em movimento, rigidez matinal e edema articular, conferindo uma melhoria funcional. Devido à acção protectora da mucosa gastroduodenal do misoprostol, o Diclootec está associado a uma menor incidência de lesões clinicamente significativas da mucosa gastroduodenal comparativamente ao diclofenac quando administrado isoladamente. O misoprostol estimula múltiplos factores implicados na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, tais como a manutenção do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica, o aumento da secreção de bicarbonato duodenal e a secreção de muco gástrico, bem como a inibição da secreção gástrica de ácido, basal e estimulada. A capacidade do misoprostol em proteger a mucosa gastroduodenal foi demonstrada em estudos com voluntários saudáveis e doentes com patologia reumática. Os perfis farmacocinéticos do diclofenac e do misoprostol quando administrados isoladamente são semelhantes aos perfis dos mesmos quando administrados em comprimidos de combinação fixa, o Diclootec. Não se registaram interacções farmacocinéticas entre os dois fármacos depois de tomas múltiplas. Não houve acumulação plasmática de diclofenac ou misoprostol depois de tomas repetidas de diclofenac/misoprostol. O misoprostol administrado oralmente é extensivamente absorvido e sofre uma rápida desesterificação para a sua forma de ácido livre, o ácido misoprostol, seu principal metabolito. Os níveis plasmáticos normais são atingidos em dois dias. No homem, o diclofenac administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido e distribuído no sangue, fígado e rins, e está extensamente ligado às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas apresentam uma relação linear relativamente à quantidade de fármaco, e não ocorre acumulação desde que se respeitem os intervalos entre as tomas. **Indicações:** O Diclootec está indicado na terapêutica da artrite reumatóide e da osteoartrite em fase aguda ou crónica, particularmente em doentes com suspeita de intolerância gástrica ou hemorragia digestiva devido ao uso de anti-inflamatórios. **Contra-Indicações:** O Diclootec está contra-indicado em doentes com úlcera péptica e/ou história recente de hemorragia digestiva ou perfuração. Em doentes com hipersensibilidade ao diclofenac ou a outros AINEs, incluindo a aspirina, e ao misoprostol ou outros AINEs. **Reacções Adversas:** Geralmente, o Diclootec é bem tolerado nas doses recomendadas. As reacções adversas são sobretudo de natureza gastrointestinal, sendo as mais frequentes: dispepsia, dor abdominal e alguns casos de diarreia ligeira e transitória, que podem surgir no início do tratamento. Só ocasionalmente esses casos resultam em diarreia mais persistente, conduzindo à interrupção da terapêutica. Apesar de não ter sido referenciada nenhuma alteração ginecológica em mulheres que recebem Diclootec, estão descritos casos raros de alterações menstruais e "spotting" (normalmente inferior a 1%) em ensaios com misoprostol. Independentemente da relação com o Diclootec, os efeitos secundários com uma incidência igual ou superior a 1% para todos os doentes e indivíduos foram: dor abdominal, diarreia, náusea, dispênia, flatulência, cefaleia, tontura, vômitos, gastrite, obstipação, eructação, sintomas de tipo "gripe", infecções do tracto respiratório superior, faringite e "rash" cutâneo. A menorragia teve uma incidência de 1% quando foi calculada tendo em vista o número total de doentes e indivíduos do sexo feminino. **Interacções:** Embora não estejam descritas interacções farmacológicas em estudos efectuados com Diclootec, os componentes presentes podem evidenciar as seguintes interacções: Os antiácidos são passíveis de retardar a absorção do diclofenac, podendo o hidróxido de magnésio exacerbar a tendência para a diarreia associada ao misoprostol; a administração de doses elevadas de antiácidos pode reduzir a biodisponibilidade do misoprostol; O diclofenac pode aumentar a concentração plasmática da digoxina, pelo que os níveis séricos deste fármaco devem ser cuidadosamente monitorizados e ajustados; A terapêutica concomitante do diclofenac com diuréticos poupadores de potássio pode estar associada a um aumento dos níveis séricos deste electrólito; O diclofenac pode reduzir o efeito dos fármacos anti-hipertensivos em doentes com hipertensão arterial. Deverá proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes medicados com anti-coagulantes e Diclootec no sentido de avaliar a necessidade de eventuais ajustes posológicos na terapêutica anti-coagulante; Devem ser tomadas precauções especiais quando da utilização concomitante de metotrexato com AINEs, incluindo o diclofenac/misoprostol, pois a administração de AINEs pode levar a uma elevação dos níveis plasmáticos de metotrexato; O diclofenac provoca uma redução da "clearance" renal do lítio e aumenta os níveis plasmáticos do mesmo; consequentemente, poderão ser necessários ajustes posológicos do lítio com Diclootec; Não é aconselhável o uso concomitante de aspirina e Diclootec; O diclofenac não altera o metabolismo da glucose nos indivíduos saudáveis, não se verificando igualmente alterações nos efeitos dos anti-diabéticos orais quando co-administrados com o diclofenac. **Registaram-se, contudo, casos de alterações dos efeitos dos anti-diabéticos orais (hipo e hiperglicémia) na presença de AINEs. Recomenda-se, portanto, cuidado na administração do Diclootec a doentes que recebem insulina ou anti-diabéticos orais. Precauções:** A presença do misoprostol em combinação demonstrou reduzir os efeitos lesivos dos AINEs na mucosa gastroduodenal. Apesar disso, podem ocorrer úlcera péptica, perfuração e hemorragia gastrointestinal durante a terapêutica com Diclootec. Em presença destas situações, a terapêutica com Diclootec deve ser interrompida e instituídas as medidas adequadas. O médico deve estar de sobreaviso quando recetar Diclootec a doentes com história de divertículos e doença inflamatória intestinal. O diclofenac e os seus metabólitos são eliminados pelo rim e pelo fígado. Assim, o Diclootec deve ser usado cuidadosamente em doentes com insuficiência renal ou hepática, sendo conveniente vigiar atentamente estes doentes. Estão descritas alterações das provas de função hepática, alguns casos de icterícia e mesmo hepatite com o uso continuado de AINEs, pelo que se aconselha, desde o início da terapêutica, a realização periódica de provas de função hepática em doentes submetidos a tratamento prolongado com estes fármacos. Devido à retenção de fluidos provocada pelos anti-inflamatórios, o Diclootec deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou patologias que condicionem retenção hídrica. Embora raras, estão descritas discrasias hemorrágicas associadas ao uso de AINEs. Apesar do misoprostol não aumentar o efeito do diclofenac na função plaquetária, o Diclootec deve ser usado com precaução em doentes com coagulopatias. Tal como os outros anti-inflamatórios não esteróides, o Diclootec pode mascarar os sinais de infecção. O Diclootec não deve ser administrado a doentes com asma, urticária, rinite ou outras manifestações alérgicas precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. Mantenha o Diclootec fora do alcance das crianças. **Efeitos em Grávidas e Lactentes:** O Diclootec está contra-indicado na gravidez. O Diclootec pode causar o encerramento prematuro do canal arterial. O misoprostol pode complicar a gravidez (induzir o aborto) e, como tal, lesar o feto, quando administrado à grávida. O misoprostol pode estimular as contrações uterinas, provocar hemorragias e a expulsão do produto da concepção. O aborto provocado pelo misoprostol pode ser incompleto. Em estudos com mulheres que se submeteram a interrupção electiva da gravidez durante o primeiro trimestre, o misoprostol causou a expulsão parcial ou completa do feto em 11% dos casos, e provocou um aumento da incidência de hemorragia em 41%. Caso se verifique gravidez durante o tratamento, deverá interromper-se a administração do fármaco informando as doentes dos seus potenciais riscos sobre o feto. O Diclootec não é recomendado em mulheres que amamentam. **Efeitos em Crianças:** A segurança e eficácia do Diclootec não foram avaliadas em pediatria. **Efeitos em Idosos e Doentes com Patologias Especiais:** Ver precauções. **Efeitos sobre a Capacidade de Condução e uso de Máquinas:** Foram descritos casos de cefaleias, tonturas (sensação de vazio) e diminuição da acuidade visual. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser advertidos para tomarem precauções quando utilizarem máquinas ou conduzirem veículos com motor, até que a reacção ao medicamento seja conhecida e se verifique que não produz efeitos desfavoráveis. **Aviso:** Contém lactose. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados enquanto estão a ser medicadas com Diclootec. Se for registada gravidez, a utilização do fármaco deve ser imediatamente interrompida. **Posologia:** A dose recomendada de Diclootec é de 1 comprimido duas a três vezes ao dia, sempre tomado por via oral, inteiro e às refeições. **Duração do Tratamento:** De acordo com o critério clínico. **Sobredosagem:** Não existe antídoto para o diclofenac, pelo que se deve evitar a sua absorção o mais rapidamente possível, por indução do vômito, lavagem gástrica e/ou terapêutica com carvão activado. O tratamento sintomático e de suporte para controlo das complicações deve incluir medidas gerais contra a hipotensão, a insuficiência renal, convulsões, quebras gastrointestinais e depressão respiratória. Podem ser necessárias medidas para acelerar a eliminação (diurese forçada). **Atenção:** Avise o seu médico ou farmacêutico dos efeitos indesejáveis que não constem do folheto informativo. Verifique o prazo de validade inscrito na cartomagem e guarde em local fresco e seco. **F. F. e Via de Administração/Preço:** Diclootec 20 comprimidos - P.V.P. 1.798\$00, R.G. 40%, Estado: 719\$20, Utente: 1.078\$80; R.E. 55%, Estado: 988\$90, Utente: 809\$10; Diclootec 60 comprimidos - P.V.P. 4.585\$00, R.G. 40%, Estado: 1.834\$00, Utente: 2.751\$00, R.E. 55%, Estado: 2.521\$80, Utente: 2.063\$20. CONT. N.º 500 161 739 - CAPITAL SOCIAL: 587 000 000\$00 REGISTO N.º 20459 C.R.C. DE LISBOA

<http://www.ordemmedicos.pt/laboratorios/lepori/index.html> • EMAIL: lepori@mail.telepac.pt

Notícias

ACTA da 6ª Reunião do Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

TOMAR - 6 de Junho de 1998: 11.00-13.00

A reunião teve a presença dos seguintes sócios da SPR: J. A. Melo Gomes (Relator), Alberto Quintal de Freitas, Cândida Silva, Fernando Pimentel, Helena Canhão, Lúcia

Costa, Manuel Salgado, Manuela Costa, Maria José Santos, Maria José Vieira, Nicolau da Fonseca e Sara de Freitas. As Prof^{as} Maria Odete Hilário (EPM – São Paulo, Brasil) e Prof^a Sheila Oliveira (UFRJ – Rio de Janeiro, Brasil) participaram como observadoras.

A Ordem de Trabalhos desta 6ª Reunião do GT de Reumatologia Pediátrica da S.P.R. foi a que abaixo se indica:

ORDEM de TRABALHOS

1 - Informações

- a) PRINTO.
- b) Validação de instrumentos de avaliação funcional na criança (CHAQ e CHQ).
- c) Proposta da criação da Especialidade de Reumatologia Pediátrica a nível Europeu.

2 - ANDAI - Associação Nacional de Doentes com Artrite e outros reumatismos da Infância e juventude.

- a) Reuniões com associados (Norte, Centro, Lisboa, Sul).
- b) Livrinho para pais, crianças e professores.
- c) Projectos futuros.

3 - Seroteca CIAR ReuPed/Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

- a) Centros participantes activos.
- b) Número de protocolos arquivados = 580 (após selecção). Soros guardados em Lisboa (+- 250); Noutros locais cerca de 300.
- c) Perspectivas futuras (publicações; Congresso Brasileiro de Reumatologia; Congresso Português, 1 reunião Europeia + 1 reunião nos USA).

5 - "6ª Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica" Lisboa, 4-5 Junho/98.

6 - Outros assuntos.

1. Informações

Foram pedidas e dadas informações sobre vários aspectos da Reumatologia Pediátrica Portuguesa e Internacional.

a) **PRINTO** (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization*)

Está em fase de arranque esta iniciativa conjunta Europeia e Norte Americana, referente a um ensaio clínico randomizado aber-

to (Randomized Open Clinical Trial - ROCT) a efectuar em 13 países europeus (Alemanha, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Itália, Portugal, Reino Unido da Grã-Bretanha, Suécia). Este estudo exige o tratamento, durante o mínimo de 4 meses (última revisão efectuada ao protocolo) com uma dose oral de Metotrexato entre 8 e 12,5mg/m²/sem, que esteja a ser ineficaz para o controle adequado da doença.

Este ensaio clínico, cuja descrição, em língua inglesa, será publicada em anexo, terá a duração de 24 semanas (6 meses).

A dificuldade maior no nosso País está a ser a ausência de um seguro que possa cobrir os eventuais gastos com efeitos adversos no decurso do ensaio. Ainda que este seja um ensaio aberto, o facto de se solicitar a assinatura de um consentimento informado (de acordo com a lei europeia e os princípios da boa prática clínica) pode originar a necessidade de exames complementares ou tratamentos, cuja responsabilidade deveria estar coberta. Nos restantes países europeus os estabelecimentos hospitalares estão salvaguardados com seguros para este tipo de situações. Porém, tal não acontece em Portugal. Até agora nenhuma Comissão de Ética se pronunciou favoravelmente à realização deste ensaio.

b) *Validação de instrumentos de avaliação funcional na criança (CHAQ e CHQ).*

Faz parte dos objectivos do PRINTO a validação, em todos os países europeus participantes, de dois questionários de avaliação da repercussão das doenças reumáticas crónicas da criança, o CHAQ e o CHQ. Os respectivos procedimentos encontram-se concluídos em Portugal (J. A. Melo Gomes e Manuela Parente) e foram enviados para o Centro Coordenador de Pavia. Estas validações serão publicadas, em conjunto com as dos restantes países, em revista reumatológica internacional. A experiência nacional será publicada também oportunamente, na Acta Reumatológica Portuguesa.

c) *Proposta da criação da Especialidade de Reumatologia Pediátrica a nível Europeu.*

A proposta final, da autoria de Patricia Woo (Reino Unido), que mostrou sempre grande e inexplicável (em termos nacionais, pelo menos) urgência na criação desta especialidade foi enviada ao relator deste G.T. da SPR, a fim de obter a assinatura do representante nacional no EULAR Pediatric Standing

Committee. Face à inexistência de uma urgência nacional, este decidiu não subescrever a proposta (que se publica em anexo) sem que haja uma discussão nacional entre as especialidades de Reumatologia e Pediatria.

Nesse sentido foi decidido endereçar uma carta aos colégios de Especialidade de Reumatologia e de Pediatria da Ordem dos Médicos, dando conhecimento desta iniciativa europeia (junto da União Europeia dos Médicos Especialistas) e propondo a criação de uma competência nacional em Reumatologia Pediátrica.

A Dr^a Helena Canhão disponibilizou-se para obter informações sobre as vias utilizadas para a criação de outras competências médicas em Portugal.

2. *ANDAI - Associação Nacional de Doentes com Artrite e outros reumatismos da Infância e juventude.*

a) *Reuniões com associados* (Norte, Centro, Lisboa, Sul).

Foram já efectuadas reuniões com associados na Maia (Out/97), Lisboa (25 Abril 98), Portimão (16 Maio 98), as quais decorreram com razoável assistência e debate animado e esclarecedor entre os prelectores e os assistentes.

Está programada a efectivação de mais reuniões no Porto e em Coimbra (Out/98).

b) *Livrinho para pais, crianças e professores.*

O livrinho para pais, crianças e professores de crianças com doenças reumáticas da infância, está em fase avançada, estando concluído cerca de 80% do texto. Em falta estão apenas os capítulos referentes aos planos de exercícios para as crianças e aos apoios legais existentes relativos às incapacidades e apoio vocacional das crianças com doenças reumáticas juvenis.

c) *Projectos futuros.*

Está prevista a participação da ANDAI, no último trimestre de 1998, num espectáculo da

Liga dos Amigos do Palco, entidade amadora que promove anualmente um espectáculo público no Coliseu dos Recreios, em Lisboa, cuja receita reverte para as associações escolhidas para cada ano. Foi apresentada a candidatura da ANDAI, a qual ainda não foi aceite.

3. Seroteca CIAR ReuPed/Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

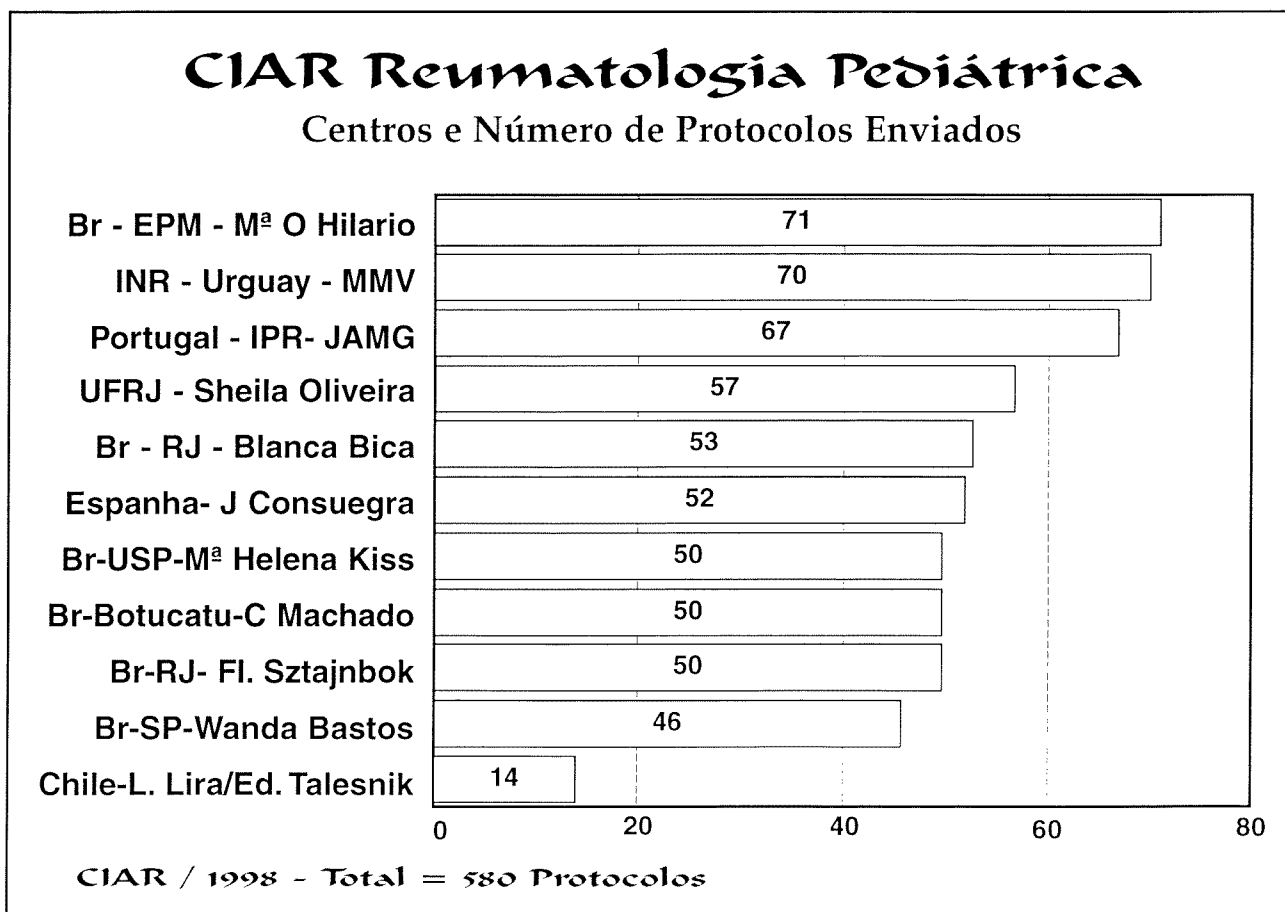
a) Centros participantes activos.

No quadro I, que se encontra abaixo, estão indicados os centros que já contribuíram para este projecto do Grupo de Reumatologia Pediátrica do CIAR e do GT de Reumatologia Pediátrica da SPR.

É de salientar a elevada adesão dos centros de Reumatologia Pediátrica do Brasil e de

vários outros centros iberoamericanos liderados por Reumatologistas Pediatras presentes no Simpósio Iberoamericano de Reumatologia Pediátrica que se realizou em Lisboa, em Novembro de 1994. Os contactos com estes médicos, pessoais, por fax e por correio electrónico com o relator deste GT têm contribuído para manter a coesão do grupo e estimular, através de mecanismos de retrocontrolo positivo, os seus constituintes. Recentemente tivemos a oportunidade de, uma vez mais, convidar Reumatologistas Pediatras Mexicanos (Dr. Ruben Burgos-Vargas, da Cidade do México, e Dr^a Nadine Perez, de Monterrey), que nos manifestaram disponibilidade e interesse em participar neste projecto.

Uma vez mais foi solicitada a participação de mais centros nacionais pois, até ao momento, apenas um participou com um



Calsyn[®]
monospray
CALCITONINA SINTÉTICA DE SALMÃO

Comparticipado

70%

85%

14 MONODOSES



RHÔNE-POULENC RORER

CENTRO EMPRESARIAL TORRES DE LISBOA • Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B • 1600 LISBOA

número significativo de casos. As normas de colheita de soro e urina, respectivos protocolos e definições do Grupo de Reumatologia Pediátrica do CIAR, foram já enviados por correio aos 4 centros nacionais que o pediram.

b) *Número de protocolos arquivados = 580* (após selecção).

Soros guardados em Lisboa (+250); Noutros locais cerca de 300.

c) *Perspectivas futuras*

Publicações; Congresso Brasileiro de Reumatologia, que se realiza em Fortaleza-Ceará, em Setembro/98;

Congresso Português de Reumatologia de 1999.

Uma reunião Europeia + uma reunião nos USA.

Muitos outros trabalhos poderão vir a ser publicados, referentes a aspectos parcelares deste protocolo, cuja informação acumulada é bastante extensa e permitirá vários trabalhos originais e interessantes, face à riqueza da casuística e ao volume de dados colectados sobre cada criança.

5. "6^{as} Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica"

Realizaram-se em Lisboa, a 4-5 Junho/98, com a participação de muitos dos presentes nesta reunião do GT, as **6^{as} Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica de Lisboa**. Com cerca de 150 inscritos, as Jornadas tiveram a participação internacional brilhantemente garantida pelas Prof^{as} Maria Odete Hilário da Escola Paulista de Medicina - São Paulo, Brasil, pela Prof^a Sheila Oliveira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, pela Prof^a Huri Ozdogan da Faculdade de Medicina da Universidade de Istambul, Turquia, e pela Dr^a Júlia Garcia-Consuegra, do Hospital Infantil La Paz, Madrid - Espanha.

As sessões decorreram com interesse e com a participação nacional de representantes de

todas as Unidades ou Serviços onde existem consultas de Reumatologia Pediátrica.



Fig. 1 - Alguns dos participantes activos, após o encerramento das Jornadas. (da esquerda para a direita, sentados: Dr^a Sara de Freitas, Prof.^a Maria Odete Hilário, Dr^a Maria José Vieira, Prof.^a Sheila Oliveira e Dr^a Maria da Conceição Pereira; de pé: Dr. Adriano Neto, Dr. Alberto Quintal, Dr. J. A. Melo Gomes e Dr. Fernando Pimentel).

6. Outros assuntos.

Foi aceite, como membro do GT de Reumatologia Pediátrica e a solitação da própria, a Dr^a Cândida Silva, Interna do Internato Complementar de Reumatologia dos HUC, que passará a representar o seu Serviço neste Grupo de Trabalho.

Vários dos presentes pediram folhetos da ANDAI e boletins de inscrição, cujo envio será solicitado à Secretária Geral da ANDAI.

J. A. Melo Gomes
Relator do G. T. de Reumatologia
Pediátrica da S. P. R.

ANEXO 1

European Training Syllabus and
Programme in Paediatric Rheumatology

Introduction

This syllabus describes the knowledge, skills and attitudes necessary for attaining the title 'European Paediatric Rheumatologist' as defined by the paediatric section of the European Union of Medical Specialists (UEMS). It is expected that European paediatric rheumatologists will practice their skills and apply their expertise within the framework of a specialised tertiary care unit, division, department, hospital, or outpatients department. Furthermore such specialists will have commitment to train general paediatricians, paediatricians with an interest in paediatric rheumatology, rheumatologists and specialist paediatric rheumatologists.

In general this syllabus intends to achieve the following:

1. Harmonisation of training programmes in paediatric rheumatology between different European countries.
2. Establish clearly defined standards of knowledge and skills required to practice paediatric rheumatology at the tertiary level.
3. Foster development of an European network of competent tertiary care centres for paediatric rheumatology.
4. Improved care of children within Europe with chronic as well as acute rheumatic disorders.
5. Enhanced European contribution to international scientific progress in the field of paediatric rheumatology.

SYLLABUS

I. Knowledge**1.A Knowledge of Paediatric Rheumatology**

- I. Gain a thorough theoretical knowledge of the rheumatic diseases in childhood (listed in appendix A) including knowledge of epidemiology, aetiology, pathogenesis, pathology, differential diagnosis, clinical features outcome measures and treatment.
- II. Become familiar with rheumatic diseases through the age spectrum.
- III. Understand the approach to rheumatological emergencies in children including acute arthritis, acute severe connective tissue diseases such as SLE, vasculitis and dermatomyositis, and paediatric emergencies presenting with musculoskeletal features such as non-accidental injury, neuroblastoma and leukaemia.
- IV. Understand inter-relation of rheumatic diseases with other body systems, with particular emphasis on developmental stage and growth.

1.B Investigations

- I. Understand haematological changes, acute phase reactants and biochemical changes that may accompany rheumatic diseases in children.
- II. Understand genetic and immunological basis of such diseases: methodology of investigations for autoimmunity.
- III. Use of tissue biopsy: interpretation of histological abnormalities in children with rheumatic diseases.
- IV. Place of radiological investigations including ultrasound, nuclear medicine

scans, bone density, CT and MRI scan in the diagnosis of rheumatic disease in children.

- V. Understand the use for following the progress of disease and for assessing the extent of damage to target organs, individual joints or other structures in the locomotor system and other systems affected by rheumatic disease.
- VI. Understand the role of electromyography, EEG and nerve conduction studies in children with rheumatic diseases.

1.C Pharmacology

- I. Gain a thorough knowledge of non-steroidal anti-inflammatory drugs, slow-acting anti-rheumatic drugs, cytotoxic, immunosuppressive drugs, corticosteroids, analgesics, gastroprotective drugs and growth inducing drugs, and treatment of osteoporosis.
- II. Be aware of the range and potential consequences of unconventional remedies and therapies given to children with rheumatic disease.
- III. Understand the pharmacology of the range of drugs used for control of pain in children.
- IV. Be aware of the use and risks of sedation for painful procedures in children (e.g. Midazolam).
- V. Understand the importance of multicentre clinical trials in advancing therapeutic knowledge about rheumatic diseases.

1.D Multidisciplinary Approach to the Care of Children with Musculoskeletal Disorders

- I. Be able to use team approach to rheumatic diseases: understand its advantages and limitations.

- II. Understand methods used by nurses, occupational and physiotherapists, hydrotherapists, psychologists, dieticians, play therapists and social workers in the rehabilitation of children with rheumatic diseases including chronic pain.

- III. Understand school, community and social consequences of these diseases.
- IV. Understand legal aspects of paediatric rheumatic disease.

- V. Understand role of allied specialities in treatment of paediatric rheumatic disease. This will usually occur during the course of attendance at specialist combined outpatient clinics in conjunction with orthopaedic surgeons, ophthalmologists, endocrinologists, orthodontists, child psychiatrist etc.

- VI. Work with adult rheumatologists to provide transitional care, and understand differences and similarities between adult, adolescent and child.

1.E. Medical Management

- I. Gain management skills necessary for initiation and expansion of a paediatric rheumatology service.
- II. Experience different approaches to day to day running of a paediatric rheumatology service.
- III. Demonstrate organisational ability and communication skills required to arrange clinical meetings including case conferences, medical audit and medical student education.
- IV. Communicate with primary and community care professionals and adult services.

1.F Continuing Education

- I. Use computer-based. Literature searches and current paediatric rheumatological and allied journals to keep abreast of new developments in this rapidly changing field of medicine.
- II. Interpret results and conclusions presented in clinical research papers.
- III. Demonstrate competence at oral presentation of case and research material.
- IV. Initiate, develop, undertake, write up and re-evaluate audit projects in paediatric rheumatology.
- V. Be able to present data in national and international speciality meetings.

2 Skills

Clinical Skills

- I. Obtain a rheumatological history from a child and parents or carer, taking into account the child's developmental stage and growth.
- II. Perform a caring yet meticulous clinical examination of a child with a suspected rheumatic or musculoskeletal disorder.
- III. Assess and quantify the physical function of a child with rheumatic disease.
- IV. Assess clinical features and function of all potential target organs: kidneys, lung, CNS, heart, blood vessels, eyes, skin, muscle, bone and joints.
- V. Assess pain in children.
- VI. Communicate With children of all ages and their parents, placing emphasis on counselling skills, the explanation of the disease to the child and provision of appropriate disease education.

- VII. Communicate and emphasise with parents/care givers of affected children in the emergency situation: employ appropriate counselling skills.
- VIII. Communicate risks and benefits of drug treatment as well as prognosis to children and their parents.
- IX. Assess family interactions and their impact on clinical symptoms and signs.

Technical Skills

- I. Aspirate and inject the knee.
- II. Have experience in the arthrocentesis of other joints including the hip and sub-talar joints under ultrasound or other radiographic screening control.
- III. Perform soft tissue injections of tendon sheaths.
- IV. Understand the value and limitations of synovial fluid examination, synovial tissue biopsy and other biopsies relevant to rheumatology.

3. Attitudes

3.A Leadership

- I. The trainee should demonstrate qualities of leadership and sensitivity to the team approach in the practice of medicine.

3.B Communication

- I. Effective and appropriate approach to parents, colleagues, GP and community healthcare staff, research and laboratory staff and managers.

3.C Education

- I. Commitment to continuing self-education.

- II. Ability to teach paediatric rheumatology to doctors in training and professionals allied to medicine.

3.D Support

- I. Supportive and sympathetic approach to handling families which can be maintained under difficult circumstances.
- II. Understanding a positive approach to the supervision of junior medical staff.
- III. Recognition of and coping with stress in self and others.

4 Academic/Research

- I. Supportive to/active in research.
- II. Collaborative attitude to local and national colleagues.

5 Managerial

- I. Interest in the overall organisation of departmental activities.
- II. Understanding approach to local management structure.
- III. Constructive attitude to the process of decision making.
- IV. Acceptance of shared responsibility for use of resources.
- V. Ability to respond effectively to clinical complaints.
- VI. Knowledge of issues covering ethics and consent for clinical trials.

6 Ethical Issues

- I. Understanding the ethics of research in children.

- II. Understanding the process of informed consent.

- III. Knowledge of issues covering ethics and consent for clinical trials.

APPENDIX A CLASSIFICATION OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD

- Inflammatory Rheumatic Diseases of Childhood*
 - Chronic Idiopathic Anthropathies
 - Systemic arthritis
 - Oligoarticular arthritis (persistent)
 - Oligoarticular arthritis (extended)
 - Polyarticular arthritis (RF negative)
 - Polyarticular arthritis (RF positive)
 - Enthesitis related arthritis
 - Psoriatic arthritis
 - Others (with overlap features)
 - Arthritis Associated With Infectious Agents
 - Infectious arthritis
 - Bacterial
 - Spirochetal (Lyme disease)
 - Viral
 - Other
 - Reactive
 - Acute rheumatic fever
 - Post-enteric infection
 - Post-genitourinary infection
 - Other
 - Connective Tissue Disorders
 - Systemic Lupus Erythematosus
 - Juvenile Dermatomyositis
 - The Sclerodermas
 - Systemic sclerosis
 - Localised sclerodermas
 - Mixed connective tissue disease
 - Eosinophilic fasciitis
 - Other
 - Vasculitis
 - Polyarteritis
 - Polyarteritis nodosa
 - Kawasaki disease
 - Microscopic polyarteritis nodosa
 - Other

- Leukocytoclastic vasculitis
 - Henloch-Schonlein purpura
 - Hypersensitivity vasculitis
 - Other
- Granulomatous vasculitis
 - Allergic granulomatosis
 - Wegener's granulomatosis
 - Other
- Giant cell arteritis
 - Takayasu's arteritis
 - Temporal arteritis
 - Other
- Arthritis and Connective Tissue Diseases Associated With Immunodeficiencies
 - Complement Component Deficiencies
 - Antibody Deficiency Syndromes
 - Cell-mediated Deficiencies
- Non-inflammatory Disorders*
- Benign Hypermobility Syndromes
 - Generalised
 - Localised
- Pain Amplification Syndromes and Related Disorders
 - Growing Pains
 - Diffuse idiopathic pain
 - Acute Transient Osteoporosis
 - Erythromelagia
- Overuse Syndromes
 - Chondromalacia Patellae
 - Plica Syndromes
 - Stress Fractures
 - Shin Splints
 - Tennis Elbow, Tenosynovitis
- Trauma
 - Osteochondritis Dissecans
 - Traumatic Arthritis, Non-accidental Trauma
 - Congenital Indifference to Pain
 - Frostbite Arthropathy
- Pain Syndromes Affecting Back, Chest or Neck
 - Spondylolysis and Spondylolisthesis
 - Intervertebral Disc Herniation
 - Slipping Rib
 - Costochondritis
 - Torticollis
 - Aneuragic Amyotrophy
- Skeletal Dysplasias*
 - Osteochondrodysplasias
 - Generalised
 - Achondroplasias
 - Diastrophic dwarfism
 - Metatrophic dwarfism
 - Epiphyseal dysplasias
 - Spondylocpipysial dysplasias
 - Multiple epiphyseal dysplasias
 - Osteochondroses
 - Legg-Calve-Perthes Disease
 - Osgood Schlatter Disease
 - Thiemann's Disease. Kohler's Disease
 - Freiberg's Infracion
 - Scheuermann's Disease
 - Heritable Disorders of Connective Tissue*
 - Osteogenesis Imperfecta
 - Ehlers-Danlos Syndromes
 - Cutis Laxa
 - Pseudoxanthoma Elasticum
 - Marfan's Syndrome
 - Storage Diseases*
 - Mucopolysaccharidoses
 - Mucopolidoses
 - Sphingolipidoses
 - Metabolic Diseases*
 - Osteoporosis
 - Rickets
 - Scurvy
 - Hypervitaminosis A
 - Gout
 - Ochronosis
 - Kashin-Beck disease
 - Mseleni disease
 - Fluorosis
 - Amyloidosis
 - Systemic Diseases With Musculoskeletal Manifestations*
 - Haemoglobinopathies
 - Haemophilia
 - Diabetes Mellitus
 - Hyperlipoproteinemias
 - Pseudohypoparathyroidism
 - Secondary Hypertrophic Osteoarthropathy
 - Sarcoidosis
 - Hyperostosis*
 - Infantile Cortical Hyperostosis (Caffey's Disease)
 - Other

Training Programme for the Tertiary Specialist in Paediatric Rheumatology

Structure of the Training Programme

In-line with all the other paediatric specialities, this training programme is structured in modules. Simultaneous training in different modules is possible. Completion of the training can consist of modules acquired in several different training centres which could be paediatric tertiary/academic centres, adult rheumatology departments or immunology departments. The trainee is to keep a 'training record'. The number of centres contributing to the trainee's programme however should not exceed a maximum of 5 within Europe. It is expected that a trainee will have experience in the whole of the syllabus as outlined above. Due to international variations there are modules that are designated as 'obligatory' and those that are 'desirable'. We have also specified the minimum numbers of patients/procedures required for the whole training period rather than specified the minimum time required to be spent for each module

It is clear that the evaluation process is key, both of the training centre and the trainees record. In each module relevant parts of the syllabus as outlined in section 1 should be fulfilled in the training programme. The entire period of training to obtaining recognition as the European paediatric rheumatologist is a minimum of 2 years. It may be longer for those trainees that are unable to complete the syllabus within 1 or 2 centres. Due to variability of population and health care systems within Europe, paediatric rheumatology care is delivered not necessarily by a full time tertiary care specialist. In this event, a part time tertiary care paediatric rheumatologist should fulfil all the obligatory modules as outlined.

Obligatory Modules

1. *Juvenile Idiopathic Arthritis*

In-patient and out-patient care of patients with juvenile idiopathic arthritis. The trainee should acquire expertise in the knowledge of aetiology, clinical features, complications and treatment of children with chronic arthritis, as well as the impact of arthritis on growth and development. The minimum number of patients to be seen during the training period is:

- 50 new patients spread across all JIA disease groups
- 200-300 patients in continuous care spread across all JIA disease groups
- some patients should be followed for at least one year

2. *Inflammatory Connective Tissue Diseases*

In-patient and out-patient care of the multisystem inflammatory connective tissue disorders (including SLE, juvenile dermatomyositis, juvenile scleroderma and paediatric vasculitis). The trainee should have particular knowledge of the presentation of those diseases which often mimic chronic arthritis. The trainee needs to understand working with other specialists in paediatrics such as nephrology, dermatology, ophthalmology, and orthopaedic surgeons, as well as with adult rheumatologists.

The minimum number of patients to be seen during the training period is:

- 10 new patients spread across the following disease groups: SLE, scleroderma, dermatomyositis, paediatric vasculitis
- 20 patients in continuous care for at least 1 year

3. *Non-inflammatory Musculoskeletal Disorders*

Clinical diagnosis and management of non-inflammatory musculoskeletal disorders of childhood and adolescence including heritable disorders specified in

the syllabus, Appendix A. A knowledge of the specific investigations for each disease and interpretation of the results are required for this module. The minimum number of patients to be seen during the training period is:

- 100 patients spread across all conditions listed in the syllabus under 'non-inflammatory disorders'
- 10 patients spread across the heritable disorders listed

4. *Emergencies in Childhood Presenting with Musculoskeletal Symptoms*

Differential diagnosis, investigation and practical management of rheumatological emergencies in children. This includes diseases where the child is systemically unwell such as acute arthritis, SLE, dermatomyositis, vasculitis and other conditions presenting with rheumatological symptoms such as leukaemia, malignancies and non-accidental injuries.

The minimum number of patients to be seen during the training period is:

- 20 patients from the above list

5. *Practical Skills in Paediatric Rheumatology*

Joint aspiration and injection (see Syllabus: Section 2). Minimum to be performed: 50.

6. *Interpretation of Laboratory Data*

The trainee should be able to understand and interpret immunology tests including autoantibodies, complement studies, immunoglobulin levels, and HLA data. Interpretation of imaging results of relevance to the musculoskeletal system in childhood is required. The trainees should also understand the histopathological abnormalities of synovium, muscle, bone and skin, and kidney.

7. *Rehabilitation Skills for Juvenile Idiopathic Arthritis*

The trainee should understand the necessity for team working and the roles of the

individual team members. Knowledge of clinical and functional assessment in children is necessary as is rehabilitation issues regarding the placement of the child in their family, home, school and community.

8. *The Pharmacology of Drugs Used for Children with Rheumatic Disease*

The trainee needs to have a thorough understanding of all drugs used in the treatment of children with rheumatic disease including disease modifying agents, cytotoxic drugs and new and experimental approaches. The trainee also needs to have a good understanding of drugs used in adult rheumatology as these often impact on the treatment of rheumatic diseases in children.

9. *Pain Management*

The trainee should have an appreciation of chronic and psychogenic pain as well as the management using a multi-disciplinary team approach. This module can include psychological and pain clinics where available.

10. *Teaching Experience*

The trainee will learn to structure, prepare and present lectures to audiences within the hospital, as well as national/international meetings. The trainee will also have experience in bedside and small-group teaching of junior doctors, medical students and professions allied to medicine, as well as parent and patient education.

11. *Research Experience*

The trainee should have experience in extracting and synthesising information from published literature, carrying out audit projects, and learning to plan, conduct, evaluate and publish research projects. Required minimum: one publication in a peer-reviewed journal, and one oral or poster presentation at a national or international meeting.

12. *Adolescent and Young Adult Care*

The trainee will have experience in working with adult rheumatologists to provide transitional care for patients with chronic paediatric rheumatic diseases. Awareness and management of diseases associated with adolescence are required.

13. *Training in Adult Rheumatology*

A period of training in adult rheumatology is required in areas where the diseases are present in adulthood as well as in childhood e.g. spondyloarthropathies, SLE. Attendanees in adult specialist clinics are needed to increase the number of patients seen and to develop specialist skills.

14. *Ethical Issues*

Understanding the ethics of research in children and experience in application to local ethics committees for clinical trials. The trainee should understand and carry out the process of informed consent for clinical research.

Desirable or Optional Modules

1. *Paediatric Intensive Care*

Critically ill children with paediatric rheumatic diseases including the multisystem diseases, often require periods of intensive therapy and care. Skills and knowledge gained in conjunction with other specialities as well as paediatric intensive care is desirable.

2. *Managerial Skills*

This is a desirable skill which varies between countries. Interest and experience in the overall organisation of departmental

activities, management structures as well as a constructive attitude to the process of decision making are desirable.

3. *Academic/Research*

The trainee will initiate in discussion, with mentors, on research projects leading to a higher degree. This could be in an adult centre or unit carrying out basic science research.

4. *Practical Skills*

The trainee may further develop skills in injection of joints under U/S or MR screening, in skin or muscle biopsy according to the geographical area of training and the needs of the local health service.

Requirements for Entry into Specialist Training in Paediatric Rheumatology

These are general guidelines, taking into account regional differences in health service provision and population figures over Europe.

For a full-time tertiary paediatric rheumatologist:

1. Common trunk of training in paediatrics

OR

2. Common trunk of training in internal medicine and in adult rheumatology. Essential modules from the paediatric common trunk will be added to the paediatric rheumatology modules. Guidelines on these general paediatric modules will be defined between the EBP and EBR.

ANEXO 2

EUROPEAN NETWORK FOR RANDOMIZED OPEN CLINICAL TRIALS IN PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES: PARENTERAL METHOTREXATE IN LOW VERSUS HIGHER DOSES IN JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS.

INTRODUCTION: The pediatric rheumatic diseases (PRD) are rare conditions, associated with substantial morbidity, and monetary costs. Drugs for the treatment of PRD are now being used in new dosages, new routes of administration, new combinations and for disease complications. There is little incentive for pharmaceutical companies to fund large-scale trials of these new approaches. Consequently, data regarding the safety and efficacy of these treatment regimens tends to be from anecdotal, small, uncontrolled, non-randomized case series. Moreover, the ethics, and effectiveness, of conducting any placebo-controlled trial, even in adults, has recently come under intense debate.

PROPOSAL CONTENT: The goal of the proposed project is to provide a mechanism whereby new and promising approaches to the management of PRD, including rare conditions and complications, can be tested in a systematic and scientific manner. This goal will be the first effort of a European research network called Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The main function of the PRINTO is to facilitate and coordinate the development, conduct, analysis, and reporting of Randomized Open Clinical Trials (ROCT), in which all arms of the study receive active treatment with approved drugs. If funded, PRINTO will undertake only those studies which are not fundable through pharmaceutical industry or other sources. Each trial will be designed as "standard of care" in such a way that the cost of the medications, clinic visits, and laboratory monitoring will be paid by the usual method for clinical care in each partici-

pating European State. The extra data collection required for these trials will be minimal, and all participants will volunteer the effort. Importantly, studies of rare conditions or complications of disease in which patient recruitment may have to be extended over several years, would become possible.

WORK CONTENT:

- a) A ROCT in children with juvenile chronic arthritis (JCA): parenteral methotrexate (MTX) in low versus higher doses.
- b) Cross-cultural adaptation, and validation, in 13 European countries, of two health related quality of life instruments: the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Childhood Health Questionnaire (CHQ).
- c) Development of a centralized computerized databank designed to be used as an international resource for the pediatric rheumatology community.

METHODOLOGY: The approach taken in this application is fashioned after that of the Pediatric Oncology Group. The proposed trial, and nearly all future studies, would be considered appropriate for consideration by the PRINTO only if: 1) the new therapeutic approach will be deemed to have legitimate promise of being effective and safe, 2) the trial will not be fundable by conventional means; and 3) the usual method for clinical care will bear the patient-related expenses. It is anticipated that most trials will be ROCT studies. Personnel at the PRINTO will assist principal investigators in protocol development, and provide the expertise and equipment to initiate the trial, recruit subjects, gather and analyze data and report results.

It is the basic premise of this application that, without the involvement of the European pediatric rheumatology community, and without the innovative type of mechanism described herein, these studies will not ever be conducted.

KEY-WORDS: JCA, MTX, CHAQ, CHP, randomized open clinical trial.

2. WORK CONTENT (max A10 pages)

Introduction: It is the basic premise of this application that, without the involvement of the European pediatric rheumatology community to pool the data, and without the innovative type of mechanism described herein (ROCT), the proposed and future studies will not ever be conducted. Patient recruitment into the protocol will be one critical component of program success as well as the number of patients who successfully complete the study. These tasks will constitute, if successful, a basic justification for support of future PRD clinical trials. The resulting added value to the basic knowledge, whereby physicians make decisions about the therapeutic management of children with PRD is, of course, the ultimate goal of the project.

Centralized Facility Concerted Action: This transnational (13 European States eligible for funding) proposal asks the European Economic Community (EEC) to provide the extra-funding necessary to work on a European basis. These costs will include only the coordination expenses (i.e. centralized data handling and salary of a research assistant, administrative and scientific support flowing from the needs of concerted action, capital equipment, short-term international staff exchanges, planning meetings, dissemination of information and results, translation of the materials). PRINTO, the structure to be funded (see section project management structure) is composed of:

- 1) the Advisory Council
- 2) the International Coordinating Centre. This will act as a centralized facility, to provide a unique general service tool, in order to enable standardisation, joint experiments, data collection and analysis, to the European pediatric rheumatology community.
- 3) 13 European National Coordinating Centres.

Local sources of funding have already been provided for the initial capital expenses for the starting of the PRINTO activities. Since

each task described in this section is designed as "standard of care" any other additional costs (i.e. medications, clinic visits, laboratory monitoring etc) will be paid by the usual method for clinical care in each participating European State. The extra data collection required for these trials will be minimal, and all participants will volunteer the effort.

Research Area and Sub-Area: Area 4.4: Research of chronic diseases, ageing and age-related diseases. Sub-area 4.4.1 Chronic Inflammatory diseases: coordination at a European level of studies relating to the experimental basis of new therapeutic modalities in juvenile chronic arthritis.

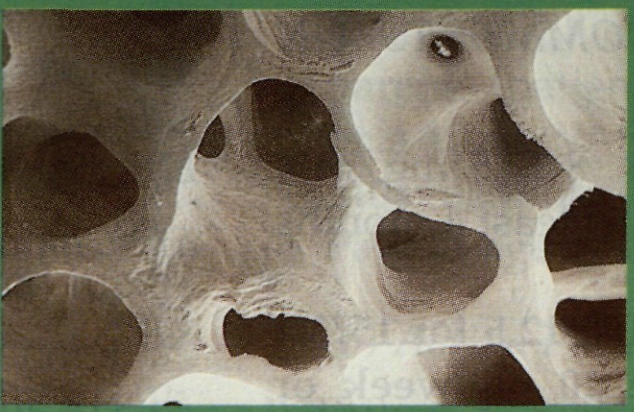
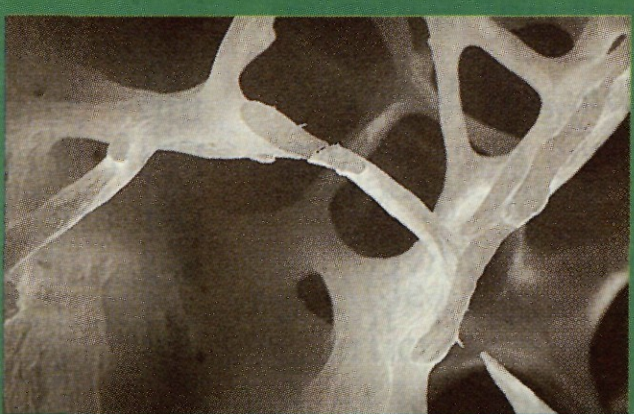
Ownership, Authorship, and Exploitation of Results: all intellectual property rights generated under research project will be owned by the PRINTO group. For any exploitation of the results the statement "for the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation" will always be included, along with all the participating physicians who have or will played a key role in the design process, enrollment of patients, data analysis and reporting. If this proposal is accepted the EEC will be mentioned as main source of funding. All data will be made available to the scientific community as early, as fully, and as frequently as possible. The Advisory Council of the PRINTO will ensure data quality according to the appropriate standards described herein, and in the PRINTO Bylaws.

DETAILED DESCRIPTION OF THE WORK AND METHODOLOGY

A) A RANDOMIZED OPEN CLINICAL TRIAL IN CHILDREN WITH JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS: PARENTERAL METHOTREXATE IN LOW VERSUS HIGHER DOSES.

Trial Centres: 13 European States: Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece,

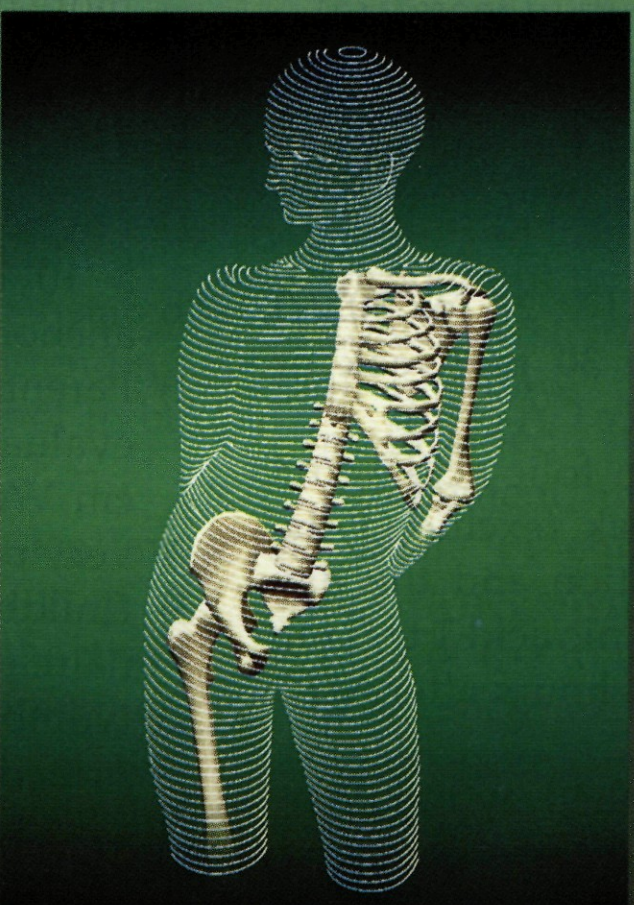
Finalmente uma inovação terapêutica para o tratamento da osteoporose



**F
O
S
A
M
A
X**[®]

alendronato
de sódio

**REVERTA
A PROGRESSÃO
DA
OSTEOPOROSE**



 **MERCK SHARP & DOHME**

Italy, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, Sweden, United Kingdom).

Trial Objective: To assess the efficacy and safety of parenteral MTX in low versus higher doses in children who failed on standard dose oral MTX.

Trial Design and Duration: randomized, open, multi-centre, prospective, equivalency trial of low versus higher doses of MTX. Screening period of 4 months, followed by randomisation, and active period for 6 months.

Dose Regimen (IN YOUR REVIEW PLEASE MAKE EXPLICIT COMMENTS ON THE DOSES):

- 1) Standard dose oral MTX: 8-12.5 mg/m²/week, administered for at least 4 months (Giannini EH et al).
- 2) Low dose parenteral MTX: 12.5 (or 15???) mg/m²/week (max dose 20 mg/week or ???); this dose represents at least a 20% increase in the absorbed amount over the highest allowed prior oral dose of 12.5 mg/m²/week, due to the improved absorption of parenteral over oral dose route.
- 3) High dose parenteral MTX: 25 (or 30???) mg/m²/week (max dose 30 mg/week or ???); (Reiff A et al, Wallace CA et al).
- 4) All patient will be taken folic acid 1 to 5 mg/day 5 days per week (excluded the day of MTX administration and the day after) (Morgan SL) or folinic acid 1 to 5 mg in single weekly dose 24 hours after MTX administration.

Medications will be supplied by the pharmacy of the participating centre.

Route of Administration: oral at empty stomach (Dupuis LL et al) during the screening period; subcutaneously or intramuscular during the active period.

Subject Population: inception cohort of JCA patients, candidate to MTX therapy.

Null-Hypothesis: MTX in high dose will

produce an improvement \leq to that produced by MTX in low dose plus 20%, in the presence of stable dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and, in some patients, low-dose steroids, in children with resistant polyarticular JCA.

Randomisation and Sample Size: To minimize centre referral biases randomisation will be in block of 6 within each centre. 100 patients per arm for a total of 200 will be enrolled according the sample size calculation for equivalency trial (Donner A) Alpha level is set at 0.05, power 0.8, hypothesized clinical response 0.7 (most active drug), difference in response rate MTX low versus higher dose 0.2, drop-out rate 0.2 (Giannini EH et al).

Efficacy Parameters:

a) **Primary Outcome Measures:** patients will be considered responders if able to demonstrate at least 30% improvement in 3 of any six JCA core set variables with no more than 1 of the remaining worsened by more than 30%. The JCA core set variables are (Giannini EH et al Ruperto N et al):

- 1) Physician evaluation of disease activity on a 10 cm visual analogue scale (VAS); anchoring words inactive and very severe.
- 2) Parents or patient (in appropriate in age) evaluation of overall well-being on a 10 cm VAS; anchoring words very well, and very poor.
- 3) Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) (Singh et al).
- 4) Number of active joints defined as the presence of swelling and/or pain plus limited range of motion, pain or tenderness alone are not sufficient for defining active arthritis.
- 5) Number of joints with limited range of motion.
- 6) Erythro sedimentation rate.

b) **Secondary Outcome Measures:** Childhood Health Questionnaire (CHQ) (Landgraf JM et al, Tucker LB et al).

Safety Parameters:

- 1) Incidence of adverse events (AE):
 - a) Number of patients discontinuing trial due to on-therapy conditions and AE possibly, probably, or definitely related to the experimental therapy, and listing of AE that cause discontinuation.
 - b) Number of patients in whom the dosage was lowered, or withheld temporarily, due to AE, and listing of the specific AE that caused such action.
 - c) Complete list of AE by system.
- 2) Incidence of clinically significant changes in laboratory parameters.
- 3) Drop out rate due to toxicity.

Procedures in the Case of Adverse Events:

in the event of clinical or laboratory AE the attending physician should make the clinical decision as to which medication is most likely the cause of the AK. The suspected medication (experimental or allowed) should be stopped for 1 or 2 weeks. If the AE will disappear or significantly ameliorate then the medication will be re-challenged. If the AE will not disappear the physician will either drop the patient from the trial, or repeat the procedure with one of the remaining drugs. The drug that was initially discontinued (experimental or allowed) may be reinstated (as deemed appropriate by the attending physician), once it has been shown not to be the cause of the AE.

Withdrawal From the Trial: the attending physician will determine, clinically, if a patient should be removed from the trial, stating the reason on the early termination form. The attending physician will be also responsible for reporting all clinically significant drug related AE. These will be graded on a three-point scale (mild, moderate, severe), and the relationship with the study medication will be assessed as definite, probable, possible unlikely or no association as defined in the AE form. Any unexpected, life threatening or fatal AE believed to be associated with the drugs under study, will be reported by telephone within 12 hours after the AE, at

the coordinating centre, followed by detailed medical description of the AK, along with copies of all pertinent medical records.

Inclusion Criteria: Each patients must meet all the following criteria in order to participate in this trial:

a) Screening Period:

- 1) Definite diagnosis of JCA according to the EULAR criteria (Wood P).
- 2) At least 5 joints with active arthritis (poly-articular course).
- 3) At least other two abnormal variables of any of the 6 JCA core set parameters (Giannini Ell et al). The physician and the parents/patient ratings must be at least 1.0 on a 10 cm VAS scale and the CHAQ score must be more than 0.
- 4) Patient age 1- 18 years.

b) Active Period:

- 1) Failure to respond to at least 4 months of treatment with standard dose of oral MTX according to the definition of improvement above described (Giannini EH et al).
- 2) Stable dose of NSAIL) for at least one month before the active period, and throughout the trial.
3. Low dose steroids, ≤ 0.5 mg/kg/day (max 10 mg/day), if administered, should be maintained stable one month before enrollement, and throughout the trial.
- 4) Female of child-bearing potential must have a negative pregnancy test at the beginning of the trial, and then every 3 months. If sexually active, must agree to use adequate contraception (i.e oral contraceptive, diaphragm with spermicidal cream, IUD) throughout study participation, and must have no intention of conceiving, during the course of the study. Post-pubertal males enrolled in the study must have no plans to father a child during the course of the study and agree to use adequate birth control methods (condom).
- 5) Ability to communicate meaningfully with the investigational staff, competence

to give written informed consent, and ability to comply with the entire study procedures; to be applied to the parents and/or patients, as appropriate.

- 6) Duly executed, written, informed consent obtained from the patient (if 18 years of age or older), parents (if less than 18 years of age), or other legal representative.

Exclusion Criteria: Any of the following will exclude a patient from this trial:

- 1) Previous failure to respond to an adequate treatment course with standard oral dose MTX.
- 2) Treatment with hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin, cyclophosphamide, azathioprine, intravenous immunoglobulin in the month before enrollment in the active period, and throughout the trial.
- 3) Leukocyte count <3000 cell/mm³, platelet count $<50,000$ /mm³, chronic proteinuria and/or hematuria, serum creatine and/or BUN above the upper limit of normality, SGOT and/or SGPT ≥ 2 times the upper limit of normality, abnormal bilirubin at baseline positive hepatitis B and C serology, at the time of enrollment in the screening period.
- 4) Presence of positive rheumatoid factor in sustained and elevated titers, psoriatic arthritis by Vancouver criteria (Southwood et al), definite juvenile ankylosing spondylitis by New York Criteria (Bennett PH et al), arthritis associated with inflammatory bowel disease, acute or chronic infections, insulin dependent diabetes mellitus, malignant disease within the past 5 years, interstitial pneumonitis by history, or other medical conditions, considered to preclude adequate evaluation of drug safety or efficacy.
- 5) Evidence of current use of illicit drugs or alcohol.
- 6) History of poor compliance with previous treatment.
- 7) Medications or other therapies, likely to confound the evaluation of drug safety of MTX (i.e. hydroxychloroquine, d-penicil-

lamine, auranofin, cyclophosphamide, azathioprine, intravenous immunoglobulin).

- 8) Live vaccines not allowed during the screening and active period of this trial.

Dropout Criteria: Patients will be considered active treatment failures, and dropped from the trial but included in efficacy analysis, if any of the following will occur during the active period of the trial.

- 1) Enrollment in other therapeutic trials.
- 2) More than one intra-articular steroid injection.
- 3) Steroid dose higher than entry dose at any time during the active period of the trial.
- 4) Development of significant proteinuria (2-4+/4 on dipstick on two consecutive tests).
- 5) Failure of current American College of Rheumatology guidelines for MTX toxicity at any time during trial (Kremer JM et al).
 - a) Elevation of SGOT/AST above normal limits in at 6 over 12 yearly determinations.
 - b) Decrease of serum albumin below normal range, or lower than baseline value if already below normal, at beginning of the screening period of the trial.

Clinical Evaluation: Standard physical examination, JCA core set variables, CHAQ and CHQ at weeks -16, 0, 12, 24.

Laboratory Evaluation:

- 1) CBC, ESR, SCOT/AST, SGPT/ALT, albumin, total protein, BUN, creatinine, routine urinalysis at study weeks -16, -8, 0, 12, 24.
- 2) CBC, SGOT/AST, albumin, urinalysis also at study weeks -12, -4, 2, 4, 8, 16, 20.
- 3) RF, ANA, alkaline phosphatase, bilirubin, hepatitis B and C serology only at week -16.

Statistical Analysis: patients will be dichotomously classified as responders or non-responders accordingly to the JCA definition of improvement (Giannini EH et al, Martini A et al, Ruperto N et al) at each time-point in which the 6 variables of the JCA core set of outcome

AULIN®

nimesulide

PATOLOGIA INFLAMATÓRIA CRÓNICA

Osteoartrose e outras artropatias

"AULIN® inibe a formação e libertação dos RLO e actua selectivamente, inibindo a COX-2"

Rabasseda, X.: Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor anti-inflammatory drug; Drugs of Today, Vol 32, Suppl. D, 1996

DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA: AULIN **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém: **Princípio Activo:** Nimesulide 100 mg. **Excipientes:** Dicotil Sulfosuccinato de Sódio 1,50 mg; Hidroxipropilcelulose 0,80 mg; Lactose 153,70 mg; Amido glicolado de sódio 35,00mg; Celulose microcristalina 100,00 mg; Óleo vegetal hidrogenado 8,00 mg; Estearato de magnésio 1,00 mg. **FORMA FARMACÉUTICA E VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Comprimidos doseados a 100 mg de Nimesulide, para administração oral. **Propriedades farmacológicas:** O AULIN é uma nova molécula não esteróide com uma acção anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O seu princípio activo (Nimesulide) integra um grupo funcional sulfonamídico que o diferencia da maior parte dos fármacos anti-inflamatórios actuais dotados de grupos carboxílico ou enólico. O AULIN actua sobre os mecanismos-chave do processo inflamatório ao inibir parcialmente a ciclooxigenase (sem efeito sobre a síntese das prostaglandinas gástricas PGI₂ e PGE₂, com significado citoprotector). A estrutura química de AULIN indica um mecanismo de tipo "scavenger", através do qual o fármaco neutraliza a formação de radicais livres de Oxigénio produzidos ao nível da cascata do ácido araquidónico e libertados em grande quantidade na origem do processo inflamatório por numerosos tipos de células (granulócitos, neutrófilos, macrófagos). O mecanismo de acção de AULIN confere à molécula um melhor perfil terapêutico em comparação com fármacos anti-inflamatórios conhecidos unicamente como inibidores da síntese das prostaglandinas. O princípio activo de AULIN é absorvido quase completamente através do tracto gastrointestinal em curto espaço de tempo. Após a administração oral de AULIN as concentrações plasmáticas máximas são atingidas ao fim de 1/2 hora e a sua acção mantém-se durante cerca de 6 a 8 horas. Depois de uma dose oral única de 100, 200 e 300 mg, as concentrações plasmáticas máximas oscilam por 1,7 a 2,3 mcg/ml, 3 a 9 mcg/ml e 5 a 10 mcg/ml respectivamente. O volume médio aparente de distribuição é de 312,2 a 328,2 ml/kg. A semi-vida plasmática de eliminação oscila entre 3,41 e 3,61 horas. A percentagem de ligação às proteínas plasmáticas é elevada (> 96%) e directamente proporcional à concentração plasmática. AULIN é metabolizado no fígado sendo o 4-hidroxinimesulide o principal e único metabólito. AULIN é eliminado em pequenas quantidades pela urina como fármaco biotransformado e o restante pelas fezes: 58% da dosagem administrada é eliminada nas 24 horas sem dar lugar a fenómenos de acumulação, mesmo em tratamento prolongado. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS:** Indicações terapêuticas: ORL; Rinite, Sinusite, Otite, Faringite, Laringite, Amigdalite. Urologia: Cistite, Uretrite, Prostatite, Orquite, Epididimite, Ginecologia: Endometrite, Anexite, Salpingite, Inflamação pélvica. Fibrologia: Flebite, Tromboflebite, Úlcera varicosa, Síndrome varicosa, Síndrome hemorroidal. Cirurgia/Traumatologia: Feridas cirúrgicas e contusas, sub-luxação, luxação.

Estomatologia: Extração dentária, Estomatite, Fleimão, Abscesso dentário. **Contra Indicações:** Não deve ser utilizado em situações de hipersensibilidade individual ao produto AULIN, e não deve ser administrado a indivíduos com hemorragia gastrointestinal em actividade ou úlcera gastroduodenal em fase activa. **Efeitos Indesejáveis:** Normalmente nas doses recomendadas o AULIN é bem tolerado. Ocasionalmente podem observar-se efeitos secundários de carácter transitório como pirose, náusea e gastralgia, embora de fraca intensidade, sendo rara a necessidade de suspender o tratamento. A semelhança de outros anti-inflamatórios não esteróides, AULIN raramente pode provocar reacções cutâneas de tipo alérgico, vertigens, sonolência, ulceração péptica e/ou hemorragia gastrointestinal. **Precauções Particulares de Emprego:** Como todos os medicamentos muito activos, AULIN deve ser utilizado com precaução em doentes com anamnése de doença hemorrágica, em doentes com afecções do tracto gastrointestinal superior e em indivíduos sujeitos a tratamentos com anticoagulantes ou inibidores de agregação plaquetária. Devem igualmente permanecer sob controlo doentes a quem estejam a ser administradas substâncias de baixa tolerabilidade gástrica. Nos doentes com insuficiência renal é necessário reduzir a posologia em relação aos valores do filtrado glomerular pois o fármaco é eliminado em maior quantidade pela via renal. Após sinais de alteração ocular com outros anti-inflamatórios não esteróides e ao verificarem-se distúrbios da visão deverá ser interrompido o tratamento e praticar um exame oftalmológico. **Utilização em caso de gravidez e de aleitamento:** Embora AULIN não tenha evidenciado toxicidade embrionária como para todos os fármacos não se aconselha o seu uso durante a gravidez. De momento, não se poderá afirmar se o fármaco é excretado no leite materno, pelo que não é recomendado o seu uso durante a lactação. **Interações Medicamentosas:** Não descritas. **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** A posologia recomendada é de 50-100 mg de AULIN 2 vezes ao dia, podendo esta dosagem ser aumentada para 200 mg 2 vezes ao dia, consoante a gravidade dos sintomas e a resposta do doente. **Sobredosagem:** Não descritas. **Cuidados especiais:** Não descritas. Efeitos na capacidade de conduzir: Não descritas. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS:** Incompatibilidades: Não descritas. Estabilidade: 5 anos se for conservado à temperatura normal, e ao abrigo da luz e da humidade. **Acondicionamento:** Deve ser acondicionado em blisters de PVC/50 + PVDC/48 Ambré, ALU20 Duro Bilh + PVDC/20. **Tiêu de autorização de lançamento no mercado:** Helsinn Produtos Farmacêuticos, SA - Quinta das Pálhas - Rua João Chagas, 53 Piso 3 - 1485 ALGÉS.



AULIN	P.V.P.	REGIME GERAL		REGIME ESPECIAL		C.M.T.D.:
		P. Estado:	P. Utente:	P. Estado:	P. Utente:	
20 comp. x 100 mg:	2 456\$00	1 719\$00	737\$00	2 088\$00	368\$00	246\$00
60 comp. x 100 mg:	6 166\$00	4 316\$00	1 850\$00	5 241\$00	925\$00	205\$00
20 cart. x 100 mg:	2 084\$00	1 459\$00	625\$00	1 771\$00	313\$00	208\$00
10 sup. x 200 mg:	1 601\$00	1 121\$00	480\$00	1 361\$00	240\$00	320\$00

HEL SINN

measures will be collected. Descriptive statistics will be used for reporting AK. For proportional data of significance the chi-square test, or where appropriate the Fisher exact test, will be applied. For continuous variables the t-test procedure or the ANOVA, will be applied as appropriate. Treatment effect size will be calculated by dividing the difference between the baseline and the final visit value, by the standard deviation of the first visit value. For multiple hypothesis testing, alpha level is set at 0.01. Emphasis will be placed on the intention-to-treat approach rather than on analysis of the completers of the trial. Only patients who remain in the study for at least one month will be included in the efficacy analysis; anyway these patients will be included in the safety analysis.

Monitoring, Quality Assurance, and Condition for Terminating the Trial: all forms will be routinely reviewed by the international trial coordinator, to control for selection biases, and report of AE. Random review of 10% of computer data entry will be doublechecked after enrollment of block of 25% of the population sample. Six months after enrollment of 50% of the patients, an independent Monitoring Board (to be elected), will assess the necessity to continue the trial; if the difference between the two treatments will be found so extremely significant ($p \leq 0.001$) that is virtually impossible to arise by chance alone than the trial will be early terminated.

Informed-Consent Documentation: Ethics Committee approved informed-consent will be obtained from parents or children of an appropriate age (to be translated in each national language).

Data Collection: two carbon copies of the case report form will be collected: the original to be sent to the coordinating centre and the copy to be included in the medical records of the patients. In order to avoid selection biases a rejection log will be maintained by each participating centre containing demographic data, disease characteristics, and a brief explanation as to why the examining physician decided to withhold the patient from the

trial. English will be the official language used for all forms filled by the physicians while other forms filled by parents/patients will be translated in the national language of the participating centre.

North America Participation: it is our intention to continue the excellent working relation with colleague in North-American even if we are confident that the trial can be performed on a European basis. The North American participation will mainly make faster the recruitment of the patients. NO FUNDING will be provided under this application to the American counterparts.

B) CROSS-CULTURAL ADAPTATION, AND VALIDATION, OF THE CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE, AND THE CHILD HEALTH QUESTIONNAIRE

Introduction: JCA is a chronic disease that lead to functional, physical and psychosocial disabilities that range from minor to severe (Andersson Gare B et al, Ruperto et al, Wallace CA et al). Two instrument were developed, and validated, in the USA to capture these dimensions.

1) The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) (Singh et al) is a disease specific instrument designed to measure functional ability in 8 activities of daily living: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, activities. The CHAQ is an adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ), used for adult patients with rheumatoid arthritis (Ramey DR et al). In the CHAQ, several questions were added to the HAQ so that there is at least 1 question in each functional area that is relevant to children of all ages, under 18. Discrepancies introduced by growth and development are minimised by asking parents to note only those impairments caused by arthritis. It is expected that few minor changes will be required in the process of crosscultural adaptation and therefore we feel confident

to include the CHAQ as one of the 6 variables of primary outcome measures. The next phase of the validation process (see below) will be carried out along with the active phase of the trial.

- 2) The Child Health Questionnaire (CHQ) (Landgraf et al, Tucker et al) is a generic health instruments designed to capture the physical and psychosocial well-being of children five years of age and older. It measure 14 health concepts: physical functioning, bodily pain role/social limitations-physical, general health perceptions, change in health, role/social limitations-emotional and behavioral, mental health, general behavioral, self-esteem, emotional impact on the parent, impact on the parent's personal time, limitations in family activities, and family cohesion. Contrary to the CHAQ, it is expected that more changes will be required during the cross-cultural adaptation phase of the CHQ. The CHQ will be therefore used as secondary outcome measure in the MTX trial.

Although these instruments have already been translated in some European countries (Andersson Gare B et al, Bruhlmann P et al, Cardiel et al, Fantini F et al, Landgraf et al, Len et al, Ranza R et al), cultural and language differences require, for both instruments, to be further culturally adapted, and validated (Bullinger M et al, Guillemin F et al, Guyatt GH), in each of the 13 countries participating at the proposed trial.

1) Translations and Cross-Cultural Adaptation of Both the CHAQ and the CHQ into 13 European Languages According to the Guidelines Proposed by Guillemin F et al.

This task will be the chief roles of the 13 National Coordinating Centre of the PRINTO (Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, Sweden, United Kingdom).

Translation into 13 European National Languages: Three literal translations from

American English will be done by independent translators into their native European tongue. The 3 translators will be fluent in American-English, will be of different educational level and background, will use wording to be understood by a 10-12-year old child, and at least two of them will be unaware of the purpose of the translations.

Back-Translations into American-English: Each of the 3 translations will be backtranslated by 3 independent back-translators with American English as their first language and fluent into the idioms and colloquial form of the source European language. Backtranslation is thought to improve the quality of the final version of the questionnaires, by amplifying misunderstanding in the first translation (Brislin RW). Back-translators will be unaware of the purpose of the the concepts underlying the material, and will be of different educational level and background.

Committee Review of Translations and Back-Translations: A multi-step approach will be followed: first a Committee Review (to be elected) composed of a pediatric rheumatology and a biostatistician, both American-English mother tongue and expert in questionnaire development, will review all the back-translations for correspondence to the original American version. Then their comments will be sent to the responsible(s) of each National Coordinating Centres of the PRINTO for the review of the introductory material and instructions for the questionnaire, to make sure they are still relevant based upon the final version. Each National Coordinating Centre might modify instruction or format, reject inappropriate items, and generate new items while maintaining the intent of the original items, ensure that the translation is fully comprehensible, and finally verify the cross-cultural equivalence of source and final versions by considering semantic, idiomatic, experiential and conceptual equivalence.

Pre-Testing in Target Population Using Probe Technique: Prior to use in the triad the adapted version of the instruments will be administered to 25-30 parents of patients with JCA, of different educational level and background, using a probe technique (Shuman H) to ensure face validity in the target population. The probe method proceed as follows. A health professional, familiar with the intent of each question, will administer the questionnaires to the parents asking to consider each question, and elucidate their understanding of each item in an open-ended manner. The health profession will judge if the question is perfectly understood by each parent. Questions that are misunderstood by 10% or more of the parents will be reviewed by the National Coordinating Centre and revised appropriately.

Statistical Issues: The first phase will accomplish determination of:

- 1) face validity: are the questions sensible in measuring functional, physical and psychosocial disabilities?
- 2) content validity: comprehensiveness: does the instrument measure functional, physical and psychosocial disabilities in a variety of domains?

2) Validation of the Adapted CHAQ and CHQ in National Cohorts of Patients with JCA.

Completion of the Validation Process: A sample of 75 consecutive parents of patients with JCA treated with MTX (some enrolled in the trial some not) will be given the adapted CHAQ and CHQ. In this phase the questionnaire will be filled also by patients, if appropriate in age (10 year of age or older for the both CHAQ and CHQ), during routine follow-up examination.

Statistical Issues: The validation phase will determine:

- 1) Convergent (construct) validity: do results from the instruments show correlation

with other measures of disease activity or damage in a way one would expect? Since there is no true "gold standard" for quantifying disease activity and severity in JCA, convergent validity will be estimated by correlating (Kendall's rank correlation, tau) the CHAQ and CHQ scores with the remaining 5 variables included in the JCA core set of response variables above described.

- 2) Internal reliability (Do the answer to individual questions correlate with each other without showing excessive redundancy (collinearity)? It will be estimated using the mean inter-item r value and Cronbach's coefficient alpha. Alpha coefficients above 0.8 will be considered evidence of acceptable internal reliability. Inter-component and component versus CHAQ, CHQ scores will be done using the Spearman Rank correlation; r value above 0.7 will be considered evidence of redundancy (collinearity), while r value below 0.2 will be considered evidence that that item is measuring something else than the various domains included in the two questionnaires.
- 3) Test-retest reliability (reproducibility within the same individual. This will be done only in a subset of 25 patients (one every third patients enrolled) who will be given a second copy to take home. They will be instructed to complete the questionnaires after 1 week; and return it by a pre-paid envelope. The paired t-test and Spearman rank correlation will be used to compare scores at the clinic visit with the scores after 1 week. A difference in score with a p -value less than 0.05 for the paired t-test, or greater than 0.05 for the Spearman will be considered evidence of poor test-retest reliability.
- 4) Degree of correlation between the parent's answers and those of the (older) child. Previous studies showed that parents are excellent proxy reporters for their child (Doherty E et al, Duffy CM et al, Singh G et al). All children aged over 10 years of age

will complete, independently from their parents, the 2 instruments (worded slightly different to address the child instead of the parent). A difference in score of the parents versus the children, with a p-value less than 0.05 for the paired t-test, or greater than 0.05 for the Speannan will be considered evidence of poor parent-child agreement.

- 5) Discriminant validity (sensitivity to change): can the scores for each question be expected to change in a reasonable time period?. Sensitivity to change will be calculated using the treatment effect size by dividing the difference between the baseline and the final visit value, by the standard deviation of the first visit value. Sensitivity to change will be tested in the subgroup of patients enrolled in the MTX triad above described.

Authorship: it will be responsibility of each National Coordinating Centre to publish

the results of the cross-cultural adaptation and validation process. All individuals who have or will contribute significantly in the design process, enrollment of patients, data analysis and reporting will be mentioned as co-Authors. Following the name of the Authors the statement "for the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation" will be included. If this proposal is accepted the EEC will be mentioned as main source of funding.

Forms Preparation, Data Collection Entry and Analysis: To be performed at the international coordinating centre.

Costs: The main costs will be related to the process of translation and back-translation. All participants will volunteer this effort.

This instruments, if valid, will constitute the starting point for functional and health assessment in future PRD clinical trials.

Time oriented table 1: Parenteral low versus higher MTX trial in JCA.

Period	Screening					Active							
	-16	-12	-8	-4	0	2	4	6	8	12	16	20	24
Procedures:													
Informed Consent	█												
Eligibility form	█				█								
Medical history	█				█								
Pregnancy test	█				█					█			█
Birth Control History	█				█					█			█
Physical examination	█				█					█			█
Adverse events	█				█					█			█
CHAQ and CHQ	█				█					█			█
Core set of outcome variables	█				█					█			█
RF, ANA	█				█								
AP, bilirubin	█				█								
Hepatitis B and C serology	█				█								
CBC plus differential	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
ESR	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
SGOT/AST	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
SGPT/ALT	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Serum albumin	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Total protein	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
BUN, creatinine	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Routine urinalysis	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Time oriented table 2: Relationship between tasks and partners

Month and visit no.	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
International Coordinating Center Tasks																			
Electronic database	█	█	█	█	█														
Case report form	█	█	█	█	█														
Communication	█	█	█	█	█														
WWW PRINTO home page	█	█	█	█	█														
Ethics Committee Approvals	█	█	█	█	█														
Midterm Review																			
MTX Clinical Trial																			
Screening Period						█	█	█	█	█									
Active Period										█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Monitoring Board Recommendation													█						
Data Analysis and Reporting																		█	█
PRINTO Newsletter																			
CHAQ, CHQ																			
Cross-cultural Adaptation	█	█	█	█	█														
Validation						█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Data Analysis and Reporting																		█	█
EEC Reports																			
Technical progress								█					█						█
Costs statements								█					█						█
12 National Coordinating Centers Tasks																			
CHAQ, CHQ																			
Cross-cultural Adaptation	█	█	█	█	█														
Validation						█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Data Analysis and Reporting																		█	█
MTX Clinical Trial																			
Screening Period						█	█	█	█	█									
Active Period										█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
PRINTO Advisory Council Meeting																			
					█								█						█

VI Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica de Lisboa

COMUNICAÇÕES LIVRES

Síndrome de Stickler (Arto-Oftalmopatia - Hereditária)

Helena Cabral Fernandes*; Rita Martins**; Anabela Cardoso***;
Alberto Quintal****

O Síndrome de Stickler ou Arto-Oftalmopatia - Hereditária é uma doença rara, autossómica dominante, caracterizada por miopia progressiva de início precoce, surdez neuro-sensorial e alterações articulares degenerativas prematuras com modificações radiológicas epifisárias e vertebrais. Face achatada, olhos globosos e baixa estatura, do tipo rizomélico, são outras características clínicas desta patologia.

Os Autores descrevem estudo realizado em família madeirense com envolvimento clínico de três indivíduos (Mãe, de 43 anos e dois filhos do sexo masculino, de 20 e 12 anos, respectivamente), com alterações sugestivas de Síndrome de Stickler. Fazem ainda algumas considerações sobre o diagnóstico diferencial desta Patologia hereditária.

* - Assistente Graduada de Pediatria

** - Assistente Hospitalar de Medicina Física e Reabilitação

*** - Técnica Superior de Serviço Social

**** - Assistente Graduado de Reumatologia

Centro Hospitalar do Funchal Consulta de Reumatologia Pediátrica

Doença Reumática Sistémica Intermitente iniciada aos 2 anos de idade

J. A. Melo Gomes

Os síndromas periódicos e intermitentes da infância constituem frequentemente um desafio diagnóstico e terapêutico, devido a curta duração dos períodos de crise, com intervalos livres durante os quais a criança pode estar completamente assintomática, tal como aconteceu no presente caso.

CASO CLÍNICO: Salvador M.M.F., nascido a 15/1/94, foi saudável até Dez/95 altura em que surgiu dor transitória ao nível da anca Dta (3 dias de duração), surgida após episódio de amigdalite. Cerca de 4 semanas depois começou a ter marcha claudicante, devida a artralgia da anca dta, associada a febre baixa; feito o diagnóstico de "doença de Perthes" por Ortopedista.

Em Jan/96 tornou-se evidente moderada tumefação (artrite) do joelho Esq, e a criança começou a ter episódios intermitentes de curta duração (entre 2 horas e 9 dias) com mal-estar-geral, febre (38 - 39°C), durante os quais há marcada exacerbação das dores articulares, anoroxia, insónia, devida a dores generalizadas e mal definidas, e diarreia moderada em alguns episódios. Não surgiram exantemas e houve cerca de 4 episódios mais graves e 8 de menor intensidade/duração até Junho/97.

Nos períodos inter-críticos a criança esteve sempre bem, sem queixas, mantendo apenas discreta tumefacção do joelho Esq., o qual fora das crises tinha função normal.

Quando observado pela 1.^a vez (em 3/5/97) tinha feito terapêutica com Penicilina G benzatinica (600 000UI IM/sem, entre 31/1 e 3/5/96) e vários AINEs (Salicilatos, Ibuprofeno, Naproxeno, Diciofenac) sem resultados significativos.

Entre Maio e Dezembro/96 manteve discreta tumefacção do joelho Esq, estando completamente assintomático nos períodos inter-críticos. Teve várias crises (4 horas a 2 dias de duração) com as características já descritas. Durante as crises a criança está com mal-estar-geral, impaciente e queixoso, com febre (38-38,5 °C) e artralguas e limitação de movimentos do punho Esq, das 2 ancas e dos 2 joelhos (com tumefacção discreta do joelho Esq). A auscultação cárdio-pulmonar foi sempre normal (discreta taquicardia) e o abdomen, embora ligeiramente doloroso à palpação, esteve sempre livre e sem organomegalias ou massas palpáveis.

Antecedentes Pessoais-nascido de PTE (PN= 33009), com desenvolvimento estaturoponderal normal e saudável até ao início da doença actual, com excepção de varicela aos 3 meses de idade.

Antecedentes Familiares - 2.^o de dois filhos de casal jovem, não consanguíneo e saudável. Negada origem judaica, e desconhecidos casos de doença intermitente, ou outras formas de doença reumática inflamatória crónica, na família.

Exames Complementares - Laboratório: (em crise 7/10/97) Hgb-12,7g/dl L-18600 (73%N+2E+18L+7M) VS-36mm Pla-407000 Creat.-0,5mg/dl Prot.C-reactiva-11,0mg/dl Urina sumária-N; (fora de crise-14/4/98)

Hgb-13,0g/dl L-10900 VS-8mm Pla-352000 Prot.C-reactiva - 0,5mg/dl TGO - 20 UI TGP - 20 UI; Outras: TASO - 345; ANA-neg.; AntiDNA-neg; FR IgM-neg; ANCA-neg; Serologia para *Borrelia burgdorferi*-neg; IgD normal.

Radiografias articulares: Tumefacção de partes moles do joelho esq; Bacia, punhos, mãos e Torax - sem alterações significativas. Transito do delgado sem alterações.

Ecotomografia e TAC abdominal normais. TAC do joelho Esq revelou bursite infra-pate-lar.

Cintigrafia com leucocitos marcados com ^{99m}Tc-distribuição normal a nível abdomino-pelvico, sem aspectos cintigráficos sugestivos de doença inflamatória crónica do intestino.

Em Dez/96 iniciou Colchicine - 0,5mg/dia-aumentada para 1 mg/dia em Junho/97, tendo desde então as crises da doença ficado mais curtas em duração, menos frequentes no tempo, e de menor intensidade.

Diagnóstico provável: Febre Mediterrânica Familiar.

Assistente Graduado de Reumatologia. Reumatologista
Consultor do Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro.
Consulta de Reumatologia Pediátrica do Instituto Português de Reumatologia.

Poliangeitis microscópica en la infancia.

J Garcia-Consuegra

Introducción: La forma microscópica de la poliarteritis nodosa, llamada ahora poliangeitis microscópica, es una vasculitis necrotizante sistémica, que atecta a los pequeños vasos. La participación renal es una mani-

festación principal, caracterizada clínicamente por glomerulonefritis rápidamente progresiva, e histológicamente por glomerulonefritis necrotizante. En el 20% de los pacientes aparece hemorragia pulmonar, con hemoptisis, disnea y anemia. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las del aparato locomotor (artro-mialgias, artritis) y las de la piel (exantemas urticariales y purpúricos). En ocasiones la vasculitis intestinal puede simular una apendicitis aguda. El dato de laboratorio más característico es la presen-

cia de anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA), fundamentalmente del tipo anti-mieloperoxidasa (anti MPO).

Objetivo: Describir las características de nuestros pacientes con poliangeitis microscópica.

Resultados: Los síntomas y signos clínicos, así como el tratamiento y la evolución se muestran en la TABLA.

Conclusión: La poliangeitis microscópica en la infancia, al igual que en los adultos, es

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
Edad al comienzo	4,5	9,5	9,5	10,4	5,5
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer
Forma de presentación	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa	Aguda, con GNRP y hemorragia pulmonar	Aguda with GNRP
Fiebre	Si	Si	Si	Si	Si
Artralgia o Artritis	Si	Si	Si	Si	Si
Lesiones cutáneas	Rash urticarial	Rash urticarial	Rash urticarial Necrosis digital	No	Rash urticarial y purpúrico
Dolor abdominal	Si	Si	No	No	No
Hemorragia Pulmonar	No	Si	No	Si	No
Hematuria	+	+	+	+	+
Proteinuria ($\geq 0,5$ g/d)	+	+	+	+	+
Insuficiencia renal	Si	No	No	Si	Si
Biopsia renal	GN con semilunas Necrosis arteriolar	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal	GN con semilunas	GN necrotizante	GN necrotizante
Depósitos inmunes	No	Pocos	Pocos	No	Pocos
Hemoglobina (gr/dl)	4,8	10	9,7	7,4	9
VSG (mm/h)	35	38	67	24	77
ANA	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
ANCA (anti MPO)	ND	(+)	(+)	(+)	(+)
Anti-GBM	ND	(-)	ND	(-)	(-)
Tratamiento	Corticoides Ciclofosfamida	Corticoides Ciclofosfamida Azatioprina Ciclosporina Plasmaféresis	Corticoides Ciclofosfamida Azatioprina	Corticoides Ciclofosfamida Plasmaféresis Diálisis	Corticoides Ciclofosfamida Azatioprina Inmunoglobulinas Plasmaféresis Diálisis
Seguimiento (años)	2,3	7,6	2,8	2,3	1
Evolución	Exitus: probable peritonitis	Exitus: hemorragia pulmonar	Asintomático, en tratamiento	Asintomática, en tratamiento	Estadio final de Insuficiencia renal

GNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva. GN: Glomerulonefritis. ANCA: Anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo. Anti-MPO: Anti mieloperoxidasas. Anti GBM: anti membrana basal glomerular. ND: No determinado.

una enfermedad sistémica y severa, fuertemente asociada a los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos. La glomerulonefritis rapidamente progresiva y la hemorragia pulmonar son sus manifestaciones más graves.

Artrite Brucelica na Criança:

Helena Canhão, João E. Fonseca, M José Leadro, M José Santos, M Manuela Costa, J C Romeu, J Teixeira Costa, M Viana Queiroz

A Brucelose é uma doença prevalente em Portugal. As manifestações osteoarticulares são variadas. Podem manifestar-se sob a forma de oligoartrite aguda migratória acompanhada ou não de febre, ou resultarem da focalização da doença.

Apresentamos 5 casos clínicos de crianças observadas na nossa consulta, com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos. Quatro destas crianças apresentavam um quadro de oligoartrite migratória, com 1 ou 2 articulações envolvidas em cada episódio de artrite, com duração de 2 ou 3 dias, autolimitados, com resposta errática à terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides. As articulações mais frequentemente atingidas foram joelhos, punhos, tibio-társicas e pequenas articulações das mãos. Não foi registado em nenhum caso, envolvimento axial. Alguns destes episódios acompanhavam-se de febrícula, noutros, as crianças permaneciam apiréticas. A velocidade de sedimentação era baixa (< 10 mm/1^h). No 5.º caso clínico, a doença apresentou-se como um síndrome febril indeterminado, posteriormente acompanhado de poliartrite que motivou o internamento. O diagnóstico foi feito por hemocultura. Nos restantes casos o diagnóstico foi obtido por serologia. O intervalo entre o início das queixas e o estabelecimento do diagnóstico foi de cerca de 4 meses. Em todos os casos, registou-se elevação das transaminases (2 a 3 vezes o normal).

A terapêutica anti-brucella foi eficaz em todos os casos, com uma resposta rápida e sem efeitos secundários significativos. No follow-up destas crianças (6 meses a 3 anos) não se registaram recidivas da doença ou recorrência das queixas osteo-articulares.

Em resumo, queremos recordar que a brucelose é uma das causas infecciosas de artrite na criança. Deve ser suspeitada, nos casos em que a "artrite crónica juvenil" não cumpre os padrões habituais, com ou sem febre, sobretudo se os episódios se caracterizarem por artrite migratória de curta duração, autolimitada mas rebractária à terapêutica com anti-inflamatórios.

Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Análise de uma Consulta de Reumatologia Pediátrica

Fonseca JE, Canhão H, Santos MJ, Leandro MJ, Teixeira da Costa JC, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M

Este estudo procura caracterizar o papel de uma consulta de reumatologia pediátrica na avaliação de crianças com suspeita de patologia reumática e avaliar as frequências relativas destas doenças. A população estudada engloba 516 doentes observados na Consulta de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (Lisboa), durante um período de 20 anos (1977-1997), a maioria dos quais foram referenciados a partir de consultas de pediatria de Lisboa ou do Sul de Portugal, com uma taxa média anual de 26 novos doentes. A idade média dos doentes estudados foi de 11 anos, sendo 312 (59,3%) do sexo feminino e 214 (40,7%) do sexo masculino.

Foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo em 424 doentes (82,2%), dos quais 394 correspondiam a doenças reumatológicas (92,9%). Considerando apenas os diagnósti-

cos reumatológicos verificou-se que a patologia mais frequente foi a Artrite Crónica Juvenil (ACJ), diagnosticada em 176 crianças (44,7% das doenças reumáticas). Os restantes grupos nosológicos corresponderam a fracções mais reduzidas: 57 doentes com patologia mecânica (14,5%); 47 doentes com doenças relacionadas com causas infecciosas (11,9%, 15 com artrite viral, 14 com reumatismo postestreptocócico, 5 com febre reumática, 3 com brucelose, 2 com artrite séptica, 2 com osteomielite, 1 com infecção por *Micobacterium tuberculosis* e 5 com possível artrite reactiva); 37 doentes com espondilartropatias (9,4%); 27 doentes com doenças do tecido conjuntivo (6,9%, 16 com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, 3 com Raynaud, 2 com Conectivite Indiferenciada, 1 com Doença Mista do Tecido Conjuntivo, 1 com Esclerodermia, 1 com Morfeia, 1 com Fascíte Eosinófila, 1 com Paniculite e 1 com Dermatomiosite); 11 do-

entes com vasculites (2,1%, 4 com Poliarterite Nodosa, 2 com Schonlein-Henoch, 2 com Doença de Behcet, 1 com Kawasaki e 1 com Vasculite Indiferenciada). 39 doentes (9,8%) apresentavam um conjunto diverso de doenças reumáticas não englobáveis nos anteriores grupos.

A elevada percentagem de patologia inflamatória, particularmente ACJ (44,7% dos diagnósticos reumatológicos e 34,1% do total de doentes referenciados à consulta) é justificada pelo facto dos doentes serem referenciados a partir de consultas de Pediatria. Apesar das características da população estudada não nos permitir um estudo epidemiológico da população de referência, esta análise pode contribuir para a clarificação das frequências relativas das doenças inflamatórias juvenis.

Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas,
Serviço de Medicina IV, Hospital de Santa Maria, Lisboa,
Portugal:

ROTTA
Farmacéutica
Grupo Rotta Research

A Arte de Investigar...

Dermestril[®]
17β-estradiol

viartil-S[®]
sulfato de glucosamina

BIONOCALCIN[®]
Salcatonina

Protoxil[®]
DIMALEATO DE PROGLUMETACINA

ANANASE[®]
Bromelaína

Capital Social: 10.000.000\$00 - Cont. nº 501 934 855 Matriculados na Cons. do Reg. Comercial de Sintra sob o nº 4775

Agenda Nacional

XIX CURSO DE REUMATOLOGIA

24-25 de Outubro de 1998

Auditorio dos HUC - Coimbra

Secretariado: Serviço de Medicina III
e Reumatologia dos HUC
Fax: (039) 400491

JORNADAS REUMATOLÓGICAS DE LISBOA E SIMPOSIO CIAR

Data: 26-27 de Novembro de 1998

Local: Lisboa

Organização: Unidade de Reumatologia
do H. Santa Maria

Agenda Internacional

6TH EUROPEAN CONGRESS ON RESEARCH IN REHABILITATION

Data: 31 Maio-4 Junho 1998

Local: Berlin

Secretariado: Fax:+49 69 605 018 37

27TH SCANDINAVIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY,

Data: 5-8 Junho 1998

Local: Aarhus - Denmark

Secretariado: Fax:+45 8949 4210

XII PAN AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY

Data: 21- 25 Junho 1998

Local: Montreal - Canada

Secretariado: Fax:+1 514 499-8921

5TH EULAR POSTGRADUATE COURSE IN RHEUMATOLOGY

Data: 21-24 Agosto 1998

Local: Bad Bramstedt - Germany

Secretariado: Fax:+41 1 383 98 10

5TH EULAR POSTGRADUATE COURSE IN RHEUMATOLOGY

Data: 24-30 Agosto 1998

Local: Bad Bramstedt - Germany

Secretariado: Fax:+41 1 383 98 10

XITH EULAR SYMPOSIUM

Data: 5 - 8 Setembro 1998

Local: Geneva, Switzerland

Secretariado: +41 22 344 64 77

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 62ND NATIONAL SCIENTIFIC MEETING

Data: 8-12 Novembro 1998

Local: San Diego, CA, USA

Secretariado: Fax:+1 404 633 1870

THE 8TH INTERNATIONAL SEMINAR ON THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Data: 6-12 de Dezembro de 1998

Local: Israel

Secretariado: Fax: 972-3-5351103

Normas de Publicação

A Acta Reumatológica Portuguesa publica artigos originais sobre todos os temas da reumatologia ou com ela relacionados. São também publicados artigos de revisão ou actualização, casos clínicos, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões e das sociedades científicas, por ex.).

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada a avaliação pelos consultores editoriais. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores;
- c) recusados.

Em todos os casos os pareceres dos consultores serão integralmente comunicados aos autores.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores.

Todos os trabalhos devem ser enviados para:
Editor

Acta Reumatológica Portuguesa
R. D. Estefânia, 177 - 1º D.
1000 Lisboa

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por

todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

O texto deve ser dactilografado em folhas A-4, a dois espaços com margens não inferiores a 2,5 cm. Todas as páginas devem ser numeradas. Os manuscritos devem ser enviados em triplicado, bem como os quadros e as figuras.

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

a) *Página título* (pág. 1)

Título; nome dos autores; categoria profissional; serviços ou organismos onde os autores exerçam a sua actividade e onde o trabalho foi executado; subsídios ou bolsas que contribuíram para a realização do trabalho; morada e telefones do autor responsável pela correspondência e contactos com os editores; título breve para rodapé.

b) *Resumo* (pág. 2)

Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e o dos casos clínicos as 150 palavras.

c) *Palavras-chave* (pág. 2)

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao resumo.

d) *Texto* (pág. 3 e seguintes)

O texto dos artigos originais deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos, Bibliografia.

Em se tratando de casos clínicos os subtítulos serão: Introdução, Caso clínico, Discussão, Bibliografia.

A partir da segunda página, inclusivé, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página título.

O manuscrito não deve ultrapassar as 20 páginas para os artigos originais e revisões e as 6 páginas para os casos clínicos.

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de et al.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências:

Revista

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista Ano; Volume: Páginas.

Ex.: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

Capítulo de livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es) médico(s). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira e última página do capítulo.

Ex.: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

Livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: página(s).

Ex.: Lorig K. *Patient Education. A practical approach*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

As referências a trabalhos ainda não publicados, comunicações em reuniões, não publicadas em livros de resumos, ou comunicações pessoais devem ser citadas no texto e não como referências formais.

A exactidão e o rigor das referências são da responsabilidade do autor.

Quadros: Os quadros a inserir devem ser assinalados no texto em numeração romana. Cada quadro deverá ser apresentado em folha separada, dactilografado a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior do quadro deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nos quadros devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. Devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1º autor, o título breve do artigo e a indicação da parte superior da figura.

O total de quadros e figuras não deve ultrapassar os 8 para os artigos originais e os 4 para os casos clínicos. As figuras coloridas ou os quadros e figuras em excesso dos referidos poderão ser aceites para publicação, mas a expensas dos autores.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

As provas tipográficas serão enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

Artigos de revisão: Estes artigos serão habitualmente encomendados pelo Editor. No entanto os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar com o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

Cartas ao Editor: As cartas ao editor devem constituir um comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, uma figura ou quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Separatas: De cada artigo serão enviadas 20 separatas gratuitas aos autores. Caso desejem mais separatas os autores podem solicitá-las, a suas expensas, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa
R. D. Estefânia, 177 - 1º D.
1000 Lisboa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum copyright ou não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao copyright.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos e interesses do copyright do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data _____

Nome (maiúsculas) _____

Assinatura

Instructions to Authors

The *Acta Reumatológica Portuguesa* publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to rheumatology.

The articles can be written in portuguese or in english.

The written opinions are of the exclusive responsibility of the author. Published articles will remain property of the journal and can not be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

The acceptance of the articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be: a) accepted without changes; b) Accepted after modifications suggested by the board; c) refused.

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

All manuscripts must be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa
R. D. Estefânia, 177 - 1º D
1000 Lisboa - Portugal

Manuscripts must be accompanied by a submittal letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal.

Text should be typed double-spaced on only one side of A4 size paper sheets with 1-inch margins. All pages must be sequentially numbered. Manuscripts, tables and figures must be submitted in triplicate.

Manuscripts should be organized as explained below:

a) Title page (page 1)

Title; authors' names and degrees; institutions represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

b) Abstract (page 2)

Abstract in portuguese and in english structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

c) Keywords (page 2)

A maximum of 5 keywords should be presented after the abstract.

d) Text (page 3 and following pages)

The text of the original works should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and methods, Results, Conclusions, Acknowledgments, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

From the second page on all pages should have a sort title on footnote.

Manuscripts should not exceed 20 pages for original articles and reviews and 6 pages for case reports.

References: References should be cited by the numerical system and listed in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 6 and add et al.

References of unpublished work or presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis).

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

Journal article

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

Ex: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic: *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

Chapter in Book

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Ex: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

Book

Name(s) and initials of author(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: page(s).

Ex: Lorig K. Patient Education. A practical approach. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

Tables: Tables should be cited in the text with Roman numerals. Each table should be double-typed on a separate sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed on a separate sheet, double-typed. Send three copies of each figure. Figures should be professional drawn and photographed. Photographs should be 10x15 cm and on the back should be labelled with the number, article title, first author name, and have top indicated.

The total of figures should not exceed 8 for original articles and 4 for case reports. Coloured illustrations or excess figures may be published with costs charged to the author.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications will be sent to authors that will have 15 days to modify them according to suggestions. Contributors will receive page proofs and are asked to proofread them for printers' errors.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important and actual issues or comments on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. It can not exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent 20 offprints free of charge. Additional offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

NOVO

CALCIMON[®]

SALCATONINA



A CALCITONINA MAIS VANTAJOSA



Composição: Cada ml de solução contém 550UI de salcatonina (calcitonina de salmão).

Indicações: Tratamento da osteoporose pós-menopausa. Doença de Paget. Hipercalemia. Tratamento da dor óssea por osteólise.

Contra - indicações: Hipersensibilidade conhecida à salcatonina.

Efeitos secundários: Manifestações de carácter geral (náuseas, vômitos, ligeiro rubor facial), típicas das calcitoninas administradas por via injectável, são extremamente raras.

Posologia: Osteoporose - Recomenda-se 50 UI ou 100 UI (1 ou 2 nebulizações) por dia, conforme a gravidade da doença. Doença de Paget - Deve administrar-se 200 UI (4 nebulizações) por dia, isto é, duas nebulizações de manhã e duas ao deitar. Em casos excepcionais, pode administrar-se no início do tratamento 400UI (8 nebulizações), duas vezes por dia, isto é, quatro de manhã e quatro ao deitar. Hipercalemia - Deve administrar-se 200 a 400 UI (4 a 8 nebulizações) por dia, divididas por várias aplicações ao longo do dia. Dores ósseas associadas à osteólise - Recomenda-se 200 a 400 UI (4 a 8 nebulizações), por dia em doses repartidas.

Apresentação: Embalagem com um frasco de 2ml de solução de salcatonina, equivalente a um mínimo de 14 aplicações de 50 UI / aplicação.

Preços:

CALCIMON	PVP	Regime Geral		Regime Especial	
		Estado	Utente	Estado	Utente
Spray 550 UI / ml	4.122\$	2.885\$	1.237\$	3.504\$	618\$
5 Amp. (50 UI)	2.012\$	1.408\$	604\$	1.710\$	302\$
5 Amp. (100 UI)	3.537\$	2.476\$	1.061\$	3.006\$	531\$

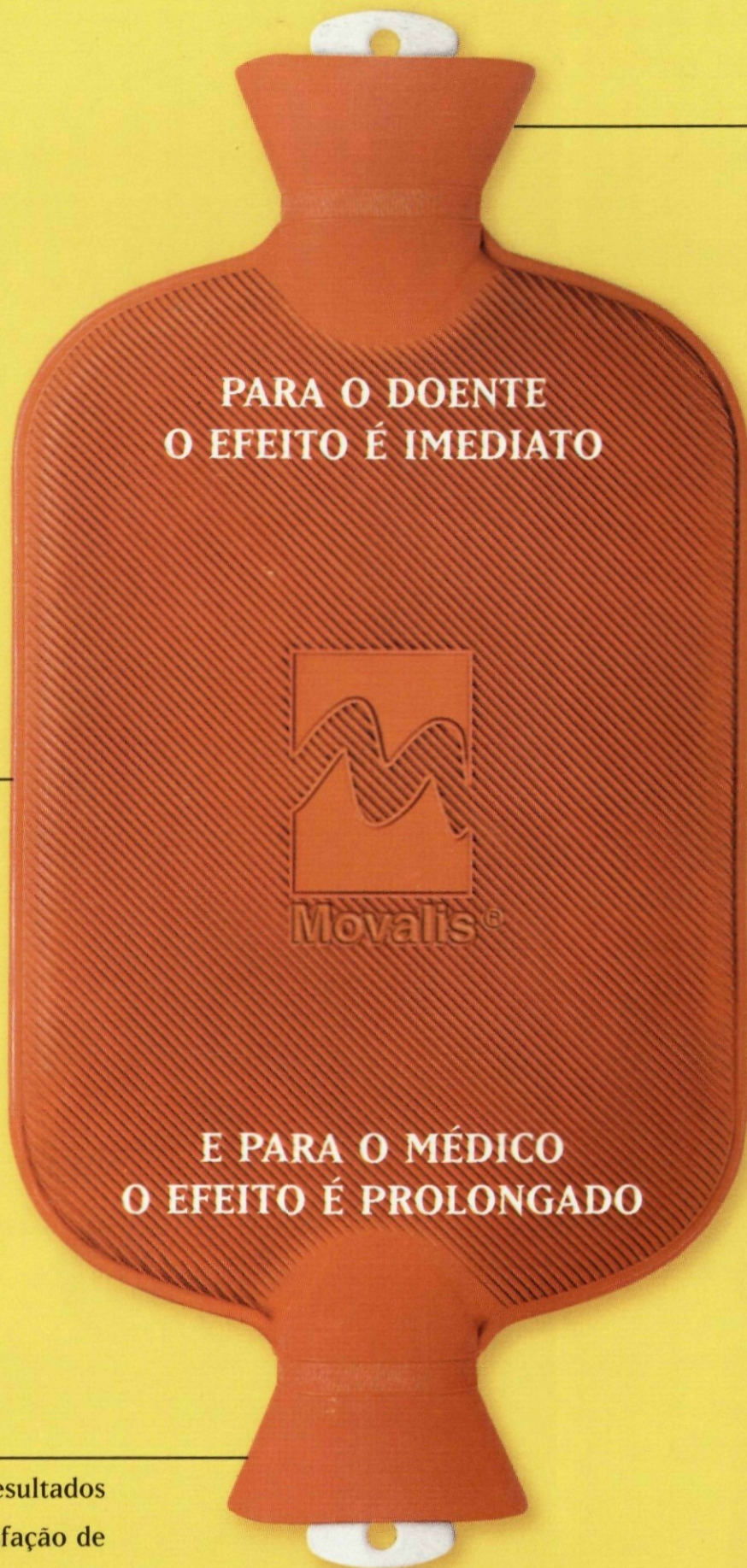
Byk Portugal, Lda - Av Infante Santo, 66 C - 1350 Lisboa • Contribuinte nº 502 801 204 Capital Social 50 000 000\$00
Conservatória do Registo Comercial de Lisboa nº 3059



Movalis[®]

meloxicam

O NOVO ANTI-INFLAMATÓRIO QUE TANTO FAZ EFEITO
NO DOENTE COMO NO MÉDICO.



PARA O DOENTE
O EFEITO É IMEDIATO

E PARA O MÉDICO
O EFEITO É PROLONGADO

Porque quando vê bons resultados
nos doentes, a satisfação de
um médico nunca mais acaba.

Porque é muito eficaz no
tratamento da dor e inflamação.

Porque tem significativamente
menos efeitos indesejáveis
gastrointestinais devido à sua
selectividade à COX-2.

Porque a sua eficácia e superior
segurança foram comprovadas
em ensaios clínicos que envolveram
mais de 20.000 doentes.

Porque só é necessário tomar
um comprimido por dia.

Porque é comercializado
em mais de 50 países.

E porque tem uma relação
custo/benefício muito competitiva.

