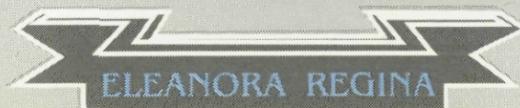


ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Vol. XXIII

N.º 87

Julho/Agosto 1998



ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

ARTHROTEC®

(diclofenac Na 50 mg/misoprostol 200 µg)

**Luz verde na terapêutica anti-inflamatória
o melhor binómio eficácia/segurança**



Composição: Núcleo de diclofenac de sódio 50 mg com revestimento entérico e misoprostol 200 µg. Propriedades: O ARTHROTEC® é uma combinação de um fármaco anti-inflamatório não esteróide (diclofenac de sódio) com actividade anti-reumatoisml, analgésico e antipirético e um agente protector da mucosa gastroduodenal (misoprostol), um análogo sintético da prostaglandina E₁. Nas doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do ARTHROTEC® proporcionam uma rápida resposta clínica que se traduz num alívio dos sinais e sintomas tais como o dor em repouso, dor em movimento, rigidez matinal, edema articular, conferindo uma melhoria funcional. Devido à acção protectora da mucosa gastroduodenal do misoprostol, o ARTHROTEC® está associado a uma menor incidência de lesões clinicamente significativas da mucosa gastroduodenal quando comparado com o uso isolado do diclofenac. O misoprostol estimula múltiplos factores implicados na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, tais como o aumento do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica, o aumento da secreção do bicarbonato duodenal e a secreção de mucus gástrica, 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 reumatismal. O exame endoscópico e a medição das perdas hemáticas fecais mostraram que o co-administração de misoprostol previne a lesão da mucosa induzida pelos AINEs. Os perfis farmacocinéticos do diclofenac e misoprostol administrados isoladamente são semelhantes aos perfis dos mesmos quando co-administrados ou administrados em comprimidos de combinação fixa, o ARTHROTEC®. Precauções: A presença de misoprostol em combinação demonstrou minimizar os efeitos lesivos da mucosa gastroduodenal pelos AINEs. Apesar disso, a úlcera péptica, perfuração e hemorragia gastrointestinal podem ocorrer durante a terapêutica com ARTHROTEC®. Em presença destas situações, a terapêutica com ARTHROTEC® deve ser interrompida e as medidas adequadas devem ser instituídas. O médico deve estar de sobreaviso em relação aos doentes com história de divertículos e doenças inflamatórias intestinais. O diclofenac e os seus metabólitos são eliminados pelo rim e pelo fígado. Assim, o ARTHROTEC® deve ser usado cuidadosamente em doentes com insuficiência renal e ou insuficiência hepática, podendo nalgumas situações ser necessário um ajuste de dosagem, devendo, pois, o doente ser devidamente vigiado. Estão descritas alterações das provas de função hepática, e alguns casos raros de icterícia e mesmo hepatites graves com o uso continuado de anti-inflamatórios não esteróides, donde se aconselha a realização periódica de provas de função hepática quando em tratamentos prolongados. Foram descritos casos de cefaleias, tonturas (sensação de vazio), confusão mental e diminuição da acuidade visual durante o tratamento com AINEs. Doentes que apresentem estes sintomas devem ser advertidos para tomarem precauções quando utilizarem máquinas ou conduzirem veículos com motor. Devido à retenção de fluidos provocada pelos anti-inflamatórios, o ARTHROTEC® deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou patologias que provoquem retenção de líquidos. Embora raros, estão descritos discrasias hemorrágicas associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteróides. Apesar do misoprostol não incrementar o efeito do diclofenac na função plaquetária, o ARTHROTEC® deve ser usado com precaução nos doentes com coagulopatias. Tal como os outros anti-inflamatórios não esteróides, pode mascarar os sinais de infecção. Indicações: O ARTHROTEC® está indicado no artrite reumatoide e 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 ARTHROTEC® está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade ao misoprostol ou ao diclofenac. O ARTHROTEC® não deve ser administrado a doentes com asma, urticária, rinite ou outras manifestações alérgicas precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. O ARTHROTEC® está contra-indicado em doentes com úlcera péptica activa e/ou história recente de hemorragia digestiva ou perfuração. O ARTHROTEC® está contra-indicado na mulher grávida (ver gravidez e lactação). Reacções adversas: As reacções adversas são geralmente de natureza gastrointestinal, sendo as mais referidas: Dispepsia, dores abdominais e alguns casos de diarreia ligeira e transitória, que podem surgir no início do tratamento. Só ocasionalmente esses casos resultaram em diarreia mais persistente, o que levou à interrupção do tratamento. Embora a presença de misoprostol em combinação possa minimizar os efeitos lesivos na mucosa causados pelos AINEs, é previsível a ocorrência esporádica de úlcera péptica, perfuração e hemorragia gastrointestinal. Apesar de nenhuma alteração ginecológica ter sido referenciada em mulheres que recebem ARTHROTEC®, estão descritos em ensaios com misoprostol raros casos de alterações menstruais e "spotting" (inferior a 1%). Estão descritas elevações dos níveis de transaminases, as quais são geralmente reversíveis quando se suspende a administração do fármaco. Gravidez e lactação: O ARTHROTEC® está contra-indicado na gravidez quer durante o primeiro período quer na fase final da gravidez devido aos efeitos no sistema cardiovascular fetal. O misoprostol pode complicar a gravidez e como tal lesar o feto. O misoprostol pode estimular contrações uterinas, provocar hemorragias e expulsão do conteúdo uterino. O ARTHROTEC® não está recomendado às mulheres que amamentam. Uso pediátrico: A segurança e eficácia do ARTHROTEC® não foi avaliada em pediatria. Interações: Embora nos estudos com ARTHROTEC® não estejam descritas interações com outros fármacos, os componentes presentes podem evidenciar as seguintes interações: - Os antiácidos podem retardar a absorção do diclofenac, podendo o hidróxido de magnésio aumentar a tendência para a diarreia; - O diclofenac pode aumentar a concentração plasmática da digoxina, pelo que os níveis séricos deste fármaco devem ser monitorizados e ajustados; - A terapêutica concomitante de ARTHROTEC® com diuréticos poupadores de potássio pode estar associada com um aumento dos níveis séricos deste electrolito, tomando, pois, necessária a sua monitorização; - O efeito anti-hipertensivo da hidroclorotiazida pode ser reduzido pelo diclofenac em doentes com hipertensão arterial; - Doentes medicados com anticoagulantes devem utilizar ARTHROTEC® com precaução; - O uso concomitante de glucocorticóides pode agravar os efeitos gastrointestinais colaterais; - Dever ser tomadas precauções especiais quando da utilização concomitante de metotrexato; - Pode ser necessária a redução da dose do lítio com ARTHROTEC®. Sobredosagem: Não existem antídoto para o diclofenac, pelo que se deve evitar a absorção, o mais precocemente possível, pela indução do vômito, lavagem gástrica ou terapêutica com carvão activo. O tratamento de suporte e sintomático para minorar as complicações deve incluir medidas gerais contra a hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória. Podem ser necessárias medidas para acelerar a eliminação (forçar a diurese, hemoperfusão, diálise). Posologia: A dose recomendada de ARTHROTEC® é de 1 comprimido duas a três vezes por dia. O ARTHROTEC® deve ser tomado inteiro e com alimentos (preferência após as refeições). Aviso: Contém lactose.

SEARLE

Monsanto Portugal - Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda. R. Sanches Coelho, 3 9º - 1600 Lisboa
Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Lisboa sob nº 57 495 - Capital Social 79.095.000\$00.

ARTHROTEC®	P.V.P. IVA (incl.)	Regime Normal(40%)		Regime Especial(55%)	
		Estado	Utente	Estado	Utente
20 comp.	1.857\$00	743\$00	1.114\$00	1.021\$00	836\$00
60 comp.	4.728\$00	1.891\$00	2.837\$00	2.600\$00	2.128\$00

Índice

Artigo de Revisão

- **Evidências na Terapêutica Médica da Osteoporose**
A. C. Alves de Matos 153

Casos Clínicos

- **Poliartrite e Dermatose Neutrofílica**
Luís Sousa Inês, Bárbara Fernandes, José António P. Silva, M. Gonçalo,
A. Malcata e A. Porto 163
- **Síndrome Anticoagulante Lúpico - Hipoprotrombinémia**
J. Cardoso, M^a José Grade, P. Souto, M. Ascensão, R. Silva,
D. Vieira e B. Alexandrino..... 170

- Agenda Nacional. 177
Agenda Internacional. 177
Normas de Publicação 178

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 ^o 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

Impressão e acabamento: SIG - Sociedade Industrial Gráfica, Lda. - Camarate

Tiragem: 6 000 Exemplares

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

Editado por:



Contents

Review Articles

- Evidence in Osteoporosis Therapy
A. C. Alves de Matos 153

Case Report

- Polyarthritis With Neutrophilic Dermatosi
Luís Sousa Inês, Bárbara Fernandes, José António P. Silva, M. Gonçalo,
A. Malcata e A. Porto 163

Abstract: We report the case of a 39 year old woman with seronegative symmetrical, additive polyarthritis and multiform cutaneous lesions with neutrophilic dermal infiltrate without vasculitis. We classified the cutaneous lesions as atypical neutrophilic dermatosis. Arthritis fulfilled diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. The patient's serum was positive for X ANCA. Articular and cutaneous manifestations resolved with dapsone treatment. We discuss the case with a literature review about neutrophilic dermatosis (pyoderma gangrenosum, Sweet syndrome, erythema elevatum diutinum, subcorneal pustular dermatosis, rheumatic neutrophilic dermatitis, atypical forms) and associated systemic manifestations, in particular rheumatic diseases.

Key words: Neutrophilic dermatosis; Arthritis; ANCA; Dapsone.

- Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia - Syndrome
J. Cardoso, M^a José Grade, P. Souto, M. Ascensão, R. Silva,
D. Viera e B. Alexandrino 171

Abstract: The presence of lupus anticoagulant, is usually associated with arterial and venous thrombotic phenomenons. The hemorrhagic diathesies is very rare and almost always due to a concomitant deficiency of prothrombin, thrombocytopenia and platelet dysfunction. The authors describe a case of a female patient hospitalized with systemic lupus erithematosus and anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome whose clinical situation worsened because of retroperitoneal hematoma.

Key-words: SLE; Anticoagulant; Hypoprothrombinemia; Retroperitoneal Hemorrhage

- National Agenda 177
- International Agenda 177
- Instructions to Authors 182

Coltramyl®

Tiocolquicosido



Posologia

Comprimidos (4 mg) ou injectável (4 mg/amp.)

Situações agudas:

4 comp./dia ou 2 amp./dia

Manutenção:

3 comp./dia ou 1 amp. em dias alternados



FICHA TÉCNICA:

COMPOSIÇÃO: *Comprimidos:* Tiocolquicosido (DCI), por unidade 4 mg e por caixa 80 mg. Excipiente: sacarose, lactose, amido de batata, gelatina, talco, estearato de magnésio. *Solução injectável:* Tiocolquicosido (DCI), por ampola 4 mg e por caixa 24 mg. **PROPRIEDADES:** Análogo sulfurado, de síntese, dum glucosido natural do colóide, o tiocolquicosido comporta-se farmacologicamente como um miorelaxante, tanto no homem como no animal. Suprime ou atenua consideravelmente a contractura de origem central: na hipertonia espástica, diminui a resistência passiva do músculo aos estiramentos e reduz ou elimina a contractura residual. A sua acção miorelaxante manifesta-se igualmente sobre os músculos viscerais: ela é posta em evidência, particularmente, sobre o útero. Pelo contrário, o tiocolquicosido é desprovido de todo o efeito curarizante: efectivamente, actua a nível do sistema nervoso central e não a nível da placa motora. Alguns trabalhos (1980) puseram em evidência uma afinidade selectiva do tipo agonista do tiocolquicosido para os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) assim como propriedades agonistas glicinérgicas. Pelas suas propriedades GABA-miméticas e, mais acessoriamente, gliociniméticas, a acção do tiocolquicosido poderia exercer-se em diversas etapas do sistema nervoso, o que explicaria a sua eficácia tanto nas contracturas reflexas, reumáticas ou traumáticas, como nas contracturas espásticas de origem central. Não altera, portanto, a motilidade voluntária, não provoca paralisia e evita, por isso, todo o risco respiratório. Enfim, Coltramyl não tem influência sobre o sistema cardiovascular. **ELEMENTOS**

DE FARMACOCINÉTICA: Em média, o tempo de latência entre a administração e a acção de miorelaxante é de: -30 a 40 minutos por via intramuscular; -1 a 2 horas por via oral. A duração de acção é de pelo menos, 24 horas. Além disso, observa-se que o efeito é cumulativo, aumentando pela repetição das doses e subsistindo vários dias após a paragem do tratamento. **INDICAÇÕES:** Proposto no tratamento complementar das contracturas dolorosas no decurso: - de afecções vertebrais degenerativas e de perturbações estáticas ver-

tebrais: torcicolos, dorsalgias, lombalgias; das afecções traumatológicas e neurológicas (com espasticidade); da reeducação funcional. Em ginecologia; dismenorreia. **PRECAUÇÕES DE EMPREGO:** Reduzir a posologia se as tomas orais provocarem diarreia. Eventualmente, ingerir os comprimidos com um protector gástrico. **Gravidez:** não foi assinalado nenhum efeito teratogénico no animal. Na ausência de dados clínicos, estes resultados experimentais não deixam prever um efeito malformativo na espécie humana. **Aleitamento:** não é conhecida a passagem no leite. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Antecedentes de alergia ao tiocolquicosido. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** *Para a forma injectável,* pode notar-se, em casos raros, um estado de excitação ou, pelo contrário, uma obnubilação passageira. *Para a forma oral,* raras perturbações digestivas: gastralgias, diarreia. **INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS:** - Pode aumentar a toxicidade do cloranfenicol. - Em caso de tratamento com anticoagulantes orais, pode-se administrar ocasionalmente como analgésico de eleição. • Traumatológicas e neurológicas (que se desenvolvem com espasticidade). • Passíveis de reeducação funcional. **MODO DE EMPREGO E POSOLOGIA:** A dose quotidiana inicial é, no adulto, de 2 ampolas por via intramuscular e de 4 comprimidos por via oral. *Formas agudas e curas de ataque das formas crónicas:* a dose diária pode ser progressivamente aumentada de uma semi-dose todos os 2 dias, até ao dobro ou, excepcionalmente, ao triplo da dose inicial. *Curas de longa duração:* a posologia pode ser reduzida por espaçamento das injeções (1 ou 2 por semana no mínimo) ou redução da toma única diária de comprimidos. *Para a preparação das ciências de quinesioterapia:* ter em conta o tempo de latência necessária à obtenção do efeito desconstrutante: - injeção intramuscular: 30 a 40 minutos; - via oral: 1 a 2 horas. **SOBREDOSAGEM:** Risco de perturbações digestivas. Os casos excepcionais de sobredosagem assinalados não puseram em evidência perturbações hematológicas ou biológicas. **Tratamento:** fazer uma lavagem gástrica. Só pode ser vendido mediante receita médica. **Informações complementares a pedido.** Data da última revisão: Set. 94.

APRESENTAÇÃO	P.V.P.	ESTADO	UTENTE	REGIME DE COMPARTICIPAÇÃO
Comprimidos Cx. 20 comp. 4 mg	1.343\$00	537\$00 739\$00	806\$00 604\$00	40% 55%
Comprimidos Cx. 60 comp. 4 mg	3.333\$00	1.333\$00 1.833\$00	2.000\$00 1.500\$00	40% 55%
Ampolas Cx. 6 amp. 4 mg	840\$00	336\$00 462\$00	504\$00 378\$00	40% 55%

IVA 5% incluído

Produtos Farmacéuticos Diamant, Lda.
Estrada Nacional 249, Km 14.2 - Apartado 39 - 2726 Mem Martins Codex
NIPC: 502752696
Registo Comercial da Amadora Nº 7654
Capital Social: 20.000.000\$00

Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
A Empresa Farmacéutica da Hoechst

COL/AN98

Evidências na Terapêutica Médica da Osteoporose

A. C. Alves de Matos

RESUMO

Perante uma mulher menopáusicas que apresenta uma osteoporose numa densitometria óssea ou que já sofreu pelo menos uma fractura osteoporótica, nomeadamente vertebral, várias atitudes se podem colocar. A todas deverá ser administrado um suplemento adequado de cálcio (1 gr diário) e, nas idosas e institucionalizadas, 800 UI de vitamina D.

Nas mulheres no pós-menopausa recente dever-se-á colocar a hipótese da terapêutica estrogénica, tendo em conta os efeitos benéficos a todos os níveis. Resta chamar a atenção para os efeitos adversos e sua monitorização, para as contra-indicações e para a vontade da doente em tomar estrogénios.

Como terapêutica efectivamente profiláctica tanto das fracturas vertebrais como da anca, o alendronato, na dose de 10 mg diariamente, afirma-se como uma boa opção, tendo em conta os resultados dos ensaios publicados. Alguns efeitos adversos gastrointestinais e, sobretudo, o facto de dever ser tomado obrigatoriamente após o jejum nocturno, mantendo-o durante meia hora mais após a toma, sob pena de redução da sua absorção, pode diminuir a aderência à terapêutica.

Em alternativa, estão a calcitonina de salmão (200 UI diárias) e o etidronato administrado de forma cíclica e intermitente (400 mg administrados entre duas refeições, com o estômago vazio, diariamente durante 14 dias seguidos de um ciclo de 3 meses) com suplemento adequado de cálcio.

Qualquer destas terapêuticas deverão ser administradas durante pelo menos dois anos para que os efeitos preventivos sejam notados.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença óssea sistémica caracterizada por a) uma redução da massa óssea associada a b) alterações da microarquitECTURA do tecido ósseo, que, em conjunto, levam à insuficiência mecânica e, conseqüentemente, às fracturas. Destas duas propriedades da estrutura óssea implicantes na sua resistência, apenas a massa óssea é, hoje em dia, de fácil e fiável medição e de generalizado acesso através da densitometria óssea.

Por outro lado, a redução da massa óssea é o factor mais influente na previsão de fracturas⁽¹⁾ já que por cada desvio padrão (DP) perdido na densidade mineral óssea do colo do fémur, o risco de fractura da anca ajustado para a idade aumenta 2,6 vezes⁽¹⁾.

Neste contexto, em 1994, no âmbito das mulheres brancas posmenopáusicas e para efeitos de detecção densitométrica, um painel de peritos da Organização Mundial de Saúde definiu osteoporose como um nível de densidade mineral óssea 2,5 DP abaixo do pico de massa

Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz.

óssea (presente em indivíduos saudáveis entre os 20 e 30 anos) para a raça branca e sexo feminino⁽²⁾.

A osteoporose atinge sobretudo as mulheres após a menopausa e os idosos, condicionando o aparecimento de fracturas, entre outros locais, da epífise distal do punho, das vértebras e da anca.

A sua prevalência é muito alta sobretudo no continente norte-americano, nos países do norte da Europa e na Ásia. Em Portugal é de 30/100.000 o que é cerca de 1/3 dos valores dos países mais afectados. Todavia, esta prevalência tem tendência a subir.

Sabe-se também que, devido ao alongamento da longevidade, o número de pessoas em risco, ou seja, as mulheres no posmenopausa e os idosos, tem vindo a aumentar nas últimas décadas, o que significa que, em termos absolutos, o número de afectados será bastante maior do que o previsto apenas pelas incidências relativas.

O problema das fracturas osteoporóticas dever-se-á agravar ainda mais no futuro próximo e a osteoporose é hoje reconhecida em todos os países desenvolvidos como um grave problema de saúde pública.

As fracturas osteoporóticas representam, já hoje, enormes custos tanto directos (médicos, hospitalares e de reabilitação) como indirectos (perdas de ganho e despesas com pessoal de auxílio); a redução da expectativa de sobrevivência cifra-se nos 5-20% no primeiro semestre após uma fractura da anca⁽³⁾ e a morbilidade desta é notável: metade dos doentes que estavam ambulatoriais antes da fractura não conseguem posteriormente andar sem ajuda⁽⁴⁾ e um quarto requer assistência domiciliária a longo prazo⁽⁵⁾.

Cerca de um quarto das camas hospitalares de ortopedia dos grandes centros estão ocupadas por doentes com fracturas da anca⁽⁶⁾ e os custos hospitalares em Portugal são sobreponíveis aos custos, igualmente hospitalares, da doença coronária e das doenças pulmonar e hepática crónicas tomadas em conjunto⁽⁷⁾.

Intervenção terapêutica

Perante um cenário tão grave como este, impõem-se medidas tanto terapêuticas como, sobretudo, profiláticas. Estas medidas deverão ser eficazes e essa eficácia deverá estar demonstrada nos seus resultados para que possam ser defendidas perante os doentes a quem serão prescritas ou aconselhadas e às entidades responsáveis pelo pagamento da sua aplicação.

A análise dos resultados de toda a actuação médica no campo da osteoporose terá que ter em conta antes de mais a) a diminuição da taxa de fracturas efectivamente conseguida e b) o aumento ou manutenção da massa óssea.

A luta contra as fracturas osteoporóticas centra-se, assim, em duas vertentes comuns a todas as doenças: a prevenção e a terapêutica "curativa".

A prevenção recorre à análise dos factores de risco detectados nos estudos epidemiológicos e a terapêutica aos ensaios clínicos correctamente efectuados e publicados em revistas científicas de renome.

Factores de risco

Como já foi referido o factor de risco de maior peso para as fracturas osteoporóticas é a baixa massa óssea detectada por aparelhos que de uma maneira ou outra meçam a densidade mineral óssea.

São bem conhecidos os factores que influenciam a massa óssea: o sexo feminino, a raça branca, a imobilidade, a menopausa precoce, a terapêutica corticosteroide, o hipertireoidismo, o baixo peso.

Todavia, existem factores de risco para as fracturas osteoporóticas que operam independentemente da massa óssea, provavelmente porque influenciam a frequência das quedas na comunidade. Não nos podemos esquecer que as fracturas osteoporóticas resultam de uma interacção entre um trauma, em geral de pouca monta (por exemplo, uma queda no solo) e a fragilidade óssea inerente à osteoporose.

Um factor independente recentemente detectado e que dobra o risco de fractura vertebral em qualquer nível de densidade óssea da mulher, é a existência de fracturas prévias na vida adulta⁽⁸⁾. Num outro estudo⁽⁹⁾, demonstrou-se a existência de múltiplos outros factores independentes: história familiar de fracturas osteoporóticas, a altura, o hipertiroidismo, a imobilidade, a fraqueza muscular do quadríceps, as perturbações visuais e a taquicardia.

Alguns destes factores poderão estar relacionados com o grau de (in)actividade física pelo que o aconselhamento de uma actividade física regular e mais intensa, poderá reduzir o risco de fractura. O hipertiroidismo é tratável bem como as alterações visuais. A história familiar deve alertar para a necessidade de aplicar medidas terapêuticas ou preventivas mais intervenientes.

Um outro factor de risco facilmente influenciável pela intervenção médica é a toma de sedativos, que aumenta significativamente o risco de queda e de fracturas da anca⁽¹⁰⁾.

Todavia, não estão publicados ensaios randomizados sobre o valor da eficácia dum eventual intervenção deliberada na alteração da incidência de qualquer factor de risco na população^(10a). Existem somente extrapolações estatísticas sobre o valor dessas intervenções^(10a), pelo que grande parte da luta, fundamentada em evidências, contra a osteoporose, se centra na intervenção farmacológica.

Terapêutica

Nesta revisão terapêutica referiremos apenas os resultados dos ensaios que apresentaram as seguintes características: a) randomizados, duplamente cegos (excepção feita aos que incluísem estrogénios-indutores de menstruação), controlados e prospectivos; b) em que a população estudada fosse constituída por mulheres menopáusicas, sofresse de baixa massa óssea e/ou fracturas osteoporóticas; c) em que os resultados incidissem sobre um aumento significativo da massa óssea da coluna lombar ou do colo do fémur, em relação à linha de base,

e /ou diminuição efectiva da incidência de fracturas vertebrais ou da anca (número de doentes que sofreram pelo menos uma nova fractura); no caso das fracturas vertebrais, estas foram definidas como uma diminuição de pelo menos 20% da altura do muro anterior ou do meio da vértebra, num Rx de perfil.

Analisámos as modalidades terapêuticas, especificadas de seguida, por serem as que são mais vezes utilizadas na clínica em Portugal: suplementos de cálcio e/ou vitamina D, estrogénios, calcitonina de salmão, alendronato e etidronato.

Cálcio e/ou vitamina D

Os ensaios publicados que relatam efeitos terapêuticos do cálcio e/ou da vitamina D e que obedecem às regras impostas nos critérios de inclusão, são relativamente escassos⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Relativamente ao cálcio apenas dois artigos existem^(11,12). O de Chavelley e col.⁽¹¹⁾, que envolveu 93 indivíduos saudáveis e utilizou 800 mg de carbonato de cálcio (ou equivalente) durante ano e meio, não conseguiu demonstrar modificações significativas da densidade óssea, tanto na coluna lombar (+1,5%) como no colo do fémur (+0,7%), relativamente aos valores iniciais; os Autores não conseguiram também reduzir significativamente o risco relativo de fracturas vertebrais. O trabalho de Recker e col.⁽¹²⁾, envolvendo 197 mulheres saudáveis rurais de 73 anos de idade média e a quem administrou 1,2 gr de carbonato de cálcio ou placebo durante 4,3 anos, não conseguiu também demonstrar uma redução significativa do risco de novas fracturas na população estudada. No entanto, nas mulheres com fracturas vertebrais prévias (48%), o risco relativo foi significativamente reduzido em 45%. Ambos os artigos não fornecem dados relativos às fracturas do colo do fémur.

Dawson-Hughes e col.⁽¹³⁾, Chapuy e col.^(14,15) e Baeksgaard e col.⁽¹⁶⁾ utilizaram o cálcio em conjunto com a vitamina D.

O primeiro ensaio⁽¹³⁾, envolveu 213 mulheres de mais de 65 anos vivendo nos seus domicílios

que foram tratadas com 500 mg de cálcio elementar sob a forma de malato citrato de cálcio e 700 UI de vitamina D ou placebo, durante 3 anos. Os Autores não conseguiram demonstrar modificações significativas nas densidades ósseas na coluna lombar (+1,4%) ou no colo do fémur (+0,1%) relativamente aos valores iniciais; não foram apresentados dados relativos a fracturas vertebrais e só se registou uma fractura do colo do fémur ao longo do estudo.

Os trabalhos de Chapuy e col.^(14,15) envolveram 3270 mulheres ambulatorias, vivendo em instituições, com 84 anos de idade em média; o grupo de intervenção foi tratado com 1,2 gr de cálcio elementar sob a forma de fosfato tricálcico e 800 UI de vitamina D por dia durante 18 meses⁽¹⁴⁾, com uma extensão aos 36⁽¹⁵⁾; aos 18 meses, não houve modificação significativa na densidade óssea do colo do fémur (+2,9%) relativamente ao valor inicial, mas conseguiu-se demonstrar decréscimos significativos no risco de fractura do colo do fémur aos 18 (-26%) e aos 36 meses (-29%)^(14,15). Não foram apresentados dados sobre fracturas vertebrais. Apesar do segmento muito específico da população estudada (institucionalizadas), a importância destes trabalhos é de realçar pela dimensão da amostra e pela duração do ensaio.

Recentemente, um estudo⁽¹⁶⁾ efectuado em 240 mulheres à volta dos 62 anos, demonstrou que o suplemento de 1 gr de cálcio elementar (sob a forma de carbonato de cálcio) e 560 UI de vitamina D3, durante 2 anos e ministrado a 2/3 das intervenientes, conseguiu aumentar significativamente a massa óssea da coluna lombar (+1,6%; $p < 0,002$) mas não mostrou efeito ao nível do colo do fémur. Não foram apresentados dados sobre quaisquer fracturas ósseas.

A vitamina D em toma isolada foi estudada por Ooms e col.⁽¹⁷⁾ e Lips e col.⁽¹⁸⁾. Ooms⁽¹⁷⁾ estudou o efeito sobre a densidade óssea do colo do fémur da toma de 400 UI de vitamina D contra placebo em 348 mulheres ambulatorias de mais de 70 de idade, durante dois anos. Não se demonstraram diferenças significativas da densidade óssea no colo do fémur (+1,2% no colo esquerdo e +1,6% no direito). Lips⁽¹⁸⁾ estudou 2578 indivíduos (1916 mulheres) com 80 anos

de idade em média, vivendo quer em instituições quer nos seus domicílios; esta população, que ingeria pelo menos 850 mg de cálcio por dia, foi dividida em 2 grupos de intervenção: um com um suplemento de 400 UI de vitamina D e, outro, com placebo; no final do seguimento de 3,5 anos em média, não existiam diferenças significativas na incidência de fracturas da anca entre os dois grupos. Não foi estudada a ocorrência de fracturas vertebrais.

Em conclusão e relativamente às densidades ósseas podemos afirmar que nem o cálcio nem a vitamina D administrados isoladamente têm qualquer efeito quer a nível vertebral quer no colo do fémur. Os resultados referentes ao suplemento conjunto de cálcio e vitamina D são controversos, havendo um trabalho⁽¹⁶⁾ a demonstrar efeito significativo, mas somente a nível da coluna lombar, e outro a negar esse efeito⁽¹⁴⁾.

Quanto às fracturas, o cálcio isolado apenas reduz a incidência de fracturas vertebrais nas mulheres idosas que já sofrem de fracturas⁽¹²⁾ não existindo dados sobre o seu efeito na incidência de fracturas do colo do fémur. O suplemento de cálcio e vitamina D conduz a uma redução significativa das fracturas do colo do fémur em mulheres idosas institucionalizadas^(14,15), não se dispondo de dados para a restante população.

Estrogénios

Está bem demonstrada a eficácia da terapêutica hormonal de substituição (THS), qualquer que seja a sua forma de administração, no ganho de massa óssea, relativamente aos valores iniciais, em doentes osteoporóticas^(19,22).

Christiansen e col.⁽¹⁹⁾ conseguiram demonstrar um aumento significativo do conteúdo mineral ósseo (CMO) da coluna lombar (+4,5%) com a administração diária de 2 mg de 17 β estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona durante um ano em 16 mulheres osteoporóticas.

Steiniche e col. (20) demonstraram um efeito significativo (+5,6%) sobre o CMO da coluna lombar com uma formulação sequencial de estrogénios e noretisterona (Trisequens®, NO-

VO) administrada de modo contínuo, durante um ano, em 14 mulheres igualmente osteoporóticas.

Lufkin e col.⁽²¹⁾, utilizaram 0,1 mg de estradiol transdérmico, e Gonelli e col.⁽²²⁾, 0,05 mg, (TTS 100 e 50) associados, ambos, a acetato de medroxiprogesterona oral de modo cíclico em, respectivamente, 33 e 45 mulheres osteoporóticas, durante um ano, os primeiros, e durante dois anos, os segundos; demonstraram, ambos, aumentos significativos na densidade mineral óssea da coluna lombar: 5,6% no trabalho de Lufkin e col. e 4% no de Gonelli e col.. A nível do osso cortical, no colo do fémur, apenas estudado no trabalho de Lufkin e col., não houve aumento significativo (+2,6%).

Os estudos dos efeitos dos estrogénios sobre a incidência de fracturas e até agora publicados, são de cariz epidemiológico ou de análise de coortes, indicando, em geral, um efeito protector que é genericamente aceite pela comunidade científica⁽⁴⁴⁾.

O único estudo prospectivo sobre o efeito estrogénico nas fracturas vertebrais é o de Lufkin⁽²¹⁾ que revelou um efeito protector hormonal sobre a taxa de fracturas vertebrais. No entanto, se utilizarmos o método da incidência de fracturas (número de doentes que sofreram uma nova fractura), método estatisticamente mais correcto e vantajoso, nomeadamente a nível da aplicabilidade de uma decisão terapêutica baseada em evidências científicas, esse significado perde-se, falhando a demonstração do efeito protector da terapêutica hormonal.

Não existem estudos prospectivos sobre o efeito da terapêutica hormonal de substituição na incidência de fracturas da anca.

Em conclusão, podemos afirmar que a THS, em doses adequadas (equivalentes a 2mg de 17b estradiol) tem real efeito no aumento da massa óssea trabecular lombar e trocantérica em doentes osteoporóticas, qualquer que seja a via de administração e a curto prazo (um ano). Não existem evidências dum efeito semelhante a nível do osso cortical, no colo do fémur.

Até agora não se evidenciaram, através de estudos randomizados e prospectivos, quaisquer efeitos protectores dos estrogénios sobre a incidência de fracturas vertebrais ou do colo do

fémur. Os efeitos protectores publicados na literatura são, como se referiu, de natureza epidemiológica ou de análise de coortes que, no entanto, devem ser, para já, tomados em conta nas decisões terapêuticas, sobretudo na prevenção.

Calcitoninas

As calcitoninas são potentes inibidores da actividade osteoclástica. Existem no mercado português duas calcitoninas: a humana e a de salmão. Analisaremos apenas o papel terapêutico da calcitonina de salmão, já que é a única de que existem dados publicados na literatura. Assim, quando nos referirmos, neste trabalho, à calcitonina, fazêmo-lo em relação à calcitonina de salmão.

O efeito da calcitonina sobre a massa óssea da coluna lombar é controverso. Existem ensaios que mostram efeitos positivos^(23,24) como outros que não o conseguem demonstrar^(25,26).

Thamsborg e col.⁽²³⁾ utilizando 200 UI de calcitonina diariamente durante 2 anos e Flicker e col.⁽²⁴⁾, utilizando 400 UI também durante 2 anos e diariamente, demonstraram aumentos significativos (+2,5% ambos) na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar ao cabo de 2 anos de intervenção.

Por seu lado, Overgaard e col.⁽²⁵⁾ e Adami e col.⁽²⁶⁾, utilizando, os primeiros, 200 UI diariamente durante 1 ano e, os segundos, 100 UI diariamente durante 2 anos, não conseguiram demonstrar efeito significativo no CMO⁽²⁵⁾ e na DMO⁽²⁶⁾ da coluna lombar.

No colo do fémur os resultados com a calcitonina são bastante mais uniformes. O fármaco não conseguiu demonstrar aumentos da DMO ou do CMO a este nível em qualquer dos ensaios referidos⁽²³⁻²⁶⁾.

Existe apenas um trabalho publicado⁽²⁷⁾ sobre o efeito protector da calcitonina nas fracturas osteoporóticas e que cede aos critérios impostos nesta revisão. Os artigos de Rico e col.^(28,29), não são nem duplamente cegos nem prospectivos e não calculam a diminuição do risco fracturário através da incidência de novas fracturas.

Overgaard e col.⁽²⁷⁾ estudaram, em 176 mulheres com uma média de idade de 70 anos, com baixa massa óssea no punho e ao longo de 2 anos, o efeito de diversas doses (50, 100 e 200 UI) diárias de calcitonina contra placebo, sobre a incidência de novas fracturas. Os resultados não puderam demonstrar qualquer diminuição do risco fracturário em qualquer dos grupos terapêuticos, provavelmente pela pequenez dos números de doentes incluídos em cada grupo. Somente através da inclusão de todas as mulheres a quem foi administrada calcitonina, 129, num mesmo grupo (pooling), se conseguiu demonstrar um efeito protector significativo, cerca de 1/3 de redução do risco de fractura, da calcitonina contra o placebo. Ficou por esclarecer qual a dose protectora efectiva.

O estudo de Stock e col.⁽³⁰⁾, não publicado, analisando 600 mulheres osteoporóticas com fracturas vertebrais e a quem foram administradas diariamente 100, 200 ou 400 UI de calcitonina contra placebo durante 3 anos e utilizando o método da incidência de fracturas, demonstrou uma redução significativa, de 37%, no risco fracturário vertebral, no grupo terapêutico das 200 UI.

Não existem dados disponíveis na literatura sobre o efeito da calcitonina nas fracturas da anca.

Em conclusão, podemos afirmar que a calcitonina, nas doses de 200 e 400 UI diárias ao longo de 2 anos, aumenta significativamente a massa óssea da coluna lombar relativamente aos valores iniciais e que a dose terapêutica de 200 UI diárias, ao longo de 3 anos, parece reduzir significativamente o risco fracturário vertebral em mulheres com fracturas vertebrais prévias.

A calcitonina não demonstrou qualquer efeito benéfico sobre a massa óssea do colo do fémur e não existem dados sobre a sua acção na redução das fracturas da anca.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são fármacos pertencentes a um grupo, já numeroso, que se caracterizam por serem potentes inibidores da actividade osteoclástica.

Estão publicados os estudos dos efeitos terapêuticos na osteoporose de dois destes compostos: o alendronato e o etidronato.

Alendronato

Os efeitos do alendronato sobre a massa óssea⁽²⁶⁻³⁶⁾ e sobre a redução do risco fracturário estão bem documentados tanto a nível raquidiano^(26,31,33,36) como na anca.⁽³²⁾

Aumentos significativos da massa óssea da coluna lombar, relativamente aos valores iniciais, foram demonstrados por diversos autores⁽²⁶⁻³⁶⁾, com valores entre +5,2⁽²⁶⁾ e +9,6 %⁽³³⁾, numa dose de 10 mg diários, ao longo de 2^(26,31,35) ou de 3^(32,34,36) anos. Na mesma dose e a nível cortical, no colo do fémur⁽³²⁻³⁶⁾ e em ensaios de 2^(26,35) ou 3 anos^(32,33,36), demonstraram-se também aumentos significativos da massa óssea, entre +3,8⁽²⁶⁾ e +5,9%⁽³⁶⁾, facto raro na terapêutica da osteoporose.

Relativamente à influência da terapêutica com alendronato sobre a incidência das fracturas vertebrais, Liberman e col.⁽³⁶⁾ demonstraram, em 994 mulheres posmenopáusicas, com valores densitométricos de, pelo menos, 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea (T-score < -2,5), com ou sem fracturas vertebrais, no decurso de 3 anos, uma redução significativa do risco de fractura de 48% para o grupo combinado (pooled) de diversas doses terapêuticas (5 ou 10mg durante 3 anos e 20 mg durante 2 anos seguidos de 5mg um ano) e de 55% para o grupo terapêutico dos 10 mg. O efeito pareceu ser maior nas mulheres com mais de 65 anos ou com fracturas vertebrais prévias⁽³⁷⁾. Neste ensaio ficou demonstrado que o alendronato na dose de 10 mg e ao longo de três anos pôde, não só prevenir a perda óssea posmenopausica, como aumentar significativamente a massa óssea já perdida⁽³⁶⁾, o que é importante para a luta contra uma epidemia que se aproxima. Por seu lado, Black e col.⁽³²⁾, em 2027 mulheres posmenopáusicas com pelo menos uma fractura vertebral e densidade óssea do colo do fémur pelo menos 2,1 DP abaixo do pico de massa óssea, mostrou um efeito protector significativo

($p < 0,001$) do alendronato, numa dose diária inicial de 5 mg, ministrada durante dois anos, aumentada depois para 10 mg durante mais um ano, relativamente à incidência morfológica de fracturas vertebrais (47% de redução do risco relativo). Aliás, a importância estatística do trabalho de Black e col.⁽³²⁾ é inédita no estudo da terapêutica da osteoporose, já que envolveu 2027 mulheres, sendo avaliadas no final (2,9 anos) 1495, num ensaio duplamente cego, randomizado e prospectivo.

No mesmo ensaio⁽³²⁾ e ao cabo de três anos de terapêutica, verificou-se uma redução significativa, embora marginal ($p = 0,047$), do risco relativo para as fracturas do colo do fémur (51%) o que é também inédito e único na terapêutica da osteoporose.

Etidronato

O etidronato é um bifosfonato utilizado desde há 20 anos no tratamento da doença óssea de Paget, mercê da sua actividade anti-osteoclástica. Tem uma potência inibidora dos osteoclastos 1000 vezes inferior à do alendronato⁽³⁸⁾. O etidronato, ao mesmo tempo que inibe a actividade reabsortiva, inibe também o depósito cálcico na matriz proteica⁽³⁹⁾, efeito que é minimizado através da sua administração intermitente.

No âmbito da terapêutica da osteoporose posmenopáusica estabelecida com etidronato, apenas dois ensaios duplamente cegos, randomizados e prospectivos contra placebo foram publicados^(40,41). A resposta a uma carta ao editor⁽⁴²⁾ complementa os dados do ensaio de Storm e col.⁽⁴⁰⁾. Em ambos os ensaios foi utilizada a terapêutica intermitente com 400mg por dia, per os, durante 2 semanas, com ciclos de tratamento de três meses.

Storm e col.⁽⁴⁰⁾, estudaram 66 mulheres menopausicas com osteoporose fracturária da coluna vertebral, das quais apenas 60% concluíram o estudo de 150 semanas. As doentes foram divididas em 2 grupos: placebo ou etidronato, na dose de 400 mg diariamente durante 14 dias, em ciclos de três meses. Todos as doentes rece-

beram um suplemento diário de 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D ao longo de todo o estudo.

O conteúdo mineral ósseo da coluna lombar em relação aos valores iniciais, aumentou (5,3%) significativamente ($p < 0,001$) no grupo de intervenção e ao cabo de 150 semanas. Os mesmos Autores⁽⁴²⁾, revelaram uma RRR de 70% para as fracturas vertebrais no período entre as 60 e 120 semanas de intervenção ($p = 0,034$), em apenas 43 doentes, o que é manifestamente pouco para se retirar uma ilação forte.

Não foram revelados dados densitométricos relativos ao colo do fémur ou relativos à frequência das fracturas do colo do fémur.

Watts e col.⁽⁴¹⁾, estudaram cerca de 400 mulheres menopáusicas com osteoporose fracturária vertebral, que dividiram em quatro grupos de intervenção: placebo+placebo (grupo 1), placebo+fosfato (grupo 2), etidronato+placebo (grupo 3) e etidronato+fosfato (grupo 4) durante 14 dias seguidos, todos os três meses. Todos os grupos foram medicados com "500 mg de cálcio" entre o 15º dia do ciclo e o seu terminus (90º dia). Estes ciclos repetiram-se ao longo de 3 anos.

No final do ensaio, os grupos de intervenção, apresentaram subidas (4,7% para o grupo 3 e 5,5% para o grupo 4) significativas ($p < 0,01$) da densidade mineral óssea da coluna lombar em relação aos valores iniciais, e de 1,44% ($p < 0,05$) no colo do fémur no grupo 4. Ao 2.º ano de terapêutica⁽⁴²⁾ e numa análise conjunta (pooled) dos grupos de intervenção (grupos 3 e 4) contra os que tomaram "placebo", placebo+placebo (grupo 1), placebo+fosfato (grupo 2), houve uma redução do risco relativo (RRR) para as fracturas vertebrais de 56% com $p = 0,044$, o que poderá ser pouco para uma decisão terapêutica fundamentada, já que a probabilidade de erro raza os 0,05⁽⁴¹⁾. Esta análise veio a confirmar-se na extensão do estudo aos 3 anos⁽⁴¹⁾ onde não se encontraram diferenças significativas entre o número de doentes com fracturas nos grupos de intervenção e os placebo. O baixo número de doentes envolvidos não permitiu tirar ilações quanto ao efeito da terapêutica na prevenção das fracturas do colo do fémur.

Em conclusão, e relativamente aos bifosfonatos, podemos dizer que os bifosfonatos aqui referidos (alendronato e etidronato) conseguem aumentar significativamente a densidade mineral óssea da coluna lombar. Somente o alendronato conseguiu demonstrar um efeito benéfico na densidade óssea no colo do fémur.

Quanto aos seus efeitos sobre as fracturas podemos concluir que o alendronato consegue reduzir o risco de fracturas vertebrais em 50% e o das fracturas da anca também em 50%.

Muito recentemente⁽⁴⁵⁾, em Setembro de 1998, a National Osteoporosis Foundation (EUA) estabeleceu algumas recomendações terapêuticas para mulheres menopáusicas, baseadas em estudos de custo-eficácia: As decisões terapêuticas devem ter em conta os factores de risco da mulher, a presença de fracturas, a idade e o T-score do colo do fémur:

A) Estrogénios

Recomendados em

- 1) mulheres sem factores de risco, sem fracturas com T-Score < -2
- 2) mulheres com fracturas não vertebrais e T-Score < -1,5
- 3) nas mulheres idosas com múltiplos factores de risco e T-Score < -0,5
- 4) mulheres com fracturas vertebrais e T-Score < -1

B) Alendronato

Recomendado em

- 1) mulheres sem fracturas e T-Score < -2,5
- 2) mulheres com fracturas não vertebrais e T-Score entre -1 e -2,5
- 3) mulheres com fracturas vertebrais, vários factores de risco e T-Score < -1

C) Calcitonina

Recomendada em

- 1) Mulheres com fracturas vertebrais, vários factores de risco e T-Score < -2

Não são apresentadas recomendações para o tratamento da osteoporose com etidronato, cálcio ou vitamina D.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Cummings, SR, Black, DM, Nevitt, MC e col. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 341:72-75; 1993.
- 2 - Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical reports series 843. World Health Organization, Geneve, 1994.
- 3 - Riggs, BL e Melton, LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 17:505S-511S;1995.
- 4 - Miller, CW. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg* 60A:930-934; 1978.
- 5 - Philips, S, Fox, N, Jacobs, J e Wright, WE. The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older. *Bone* 9:271-279;1988.
- 6 - Tavares, V, Alves Matos, AC, Branco, JB e col. Mortality and hospital costs of hip fractures. *Osteoporosis* 1990, 1:110-111. Ed claus Christiansen, Kirten Overgaard. Osteopress ApS, Aalborg, Denmark.
- 7 - Branco, JC, Alves de Matos, A. Custos hospitalares das fracturas osteoporóticas do colo do fémur. *Acta Reuma Port*, 1995;72:7-22.
- 8 - Ross, PD, Davis, JW, Epstein, RS e Wasnich, RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Int Med* 114:919-923; 1991.
- 9 - Cummings, SR, Nevitt, MC, Browner, WS e col. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 332:767-772; 1995.
- 10 - Ray, WA, Griffin, MR, Shefner, W, Baugh, DK e Melton, LJ. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 316:363-369;1987.
- 10a - Cummings, SR. Risk factors for fractures besides bone mass. *Osteoporosis* 1996. Ed. S.E. Papapoulos e col. Elsevier Science BV, Amsterdam. 1996.
- 11 - Chavelley, T, Rizzoli, R, Nydegger, V e col. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral densitometry and vertebral fracture rate in vitamin-D replete elderly patients. *Osteoporosis Int* 4:245-252;1994.
- 12 - Recker, RR, Henders, S, Davies, KM e col. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 11:1951-1956;1995.
- 13 - Dawson-Hughes, B, Haris, SS, Krall, EA e Dallal, GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 337:670-676;1997.
- 14 - Chapuy, MC, Arlot, ME, Duboeuf, F e col. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642;1992.
- 15 - Chapuy, MC, Arlot, ME, Delmas, PD e Meunier, PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308:1081-1082;1994.
- 16 - Beaksgaard, L, Andersen, KP e Hyldstrup, L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 8:255-260;1998.
- 17 - Ooms, ME, Roos, JC, Bezemer, PD e col. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endo Metab* 80(4):1052-1058;1995.
- 18 - Lips, P, Gfaafmens, WC, Ooms, ME e col. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 124:400-406;1996.
- 19 - Christiansen, C e Riis, BJ. 17 β -estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endo Metab* 71(4): 836-841;1990.

- 20 - Steiniche, T, Hasling, C, Charles, P e col. A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *Bone*,10, 313-320 (1989)
- 21 - Lufkin, EG, Wehner, HD, O'Fallon, WM e col. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann of Intern Medicine*,1992;117:1-9.
- 22 - Gonnelli, S, Cepollaro, C, Pondrelli, C e col. The usefulness of bone turnover in predicting the response to transdermal estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*,1997;12:624-631.
- 23 - Thamsborg, G, Jensen, J, Kollerup, G e col. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone*,18,2 1996: 207-212.
- 24 - Flicker, L, Hopper, JL, Larkins, RG e col. Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis Int.* (1997) 7:29-35.
- 25 - Overgaard, K, Riis, B, Christiansen, C e col. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clinical Endocrinology* (1989), 30, 435-442.
- 26 - Adami, S, Passeri, M, Ortolani, S e col. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*,17, 4, Oct. 1995:383-390.
- 27 - Overgaard, K, Hansen, MH, Jasen, SB, Christiansen, C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ*, 1992; 305:556-560.
- 28 - H. Rico, E. R. Hernandez, M. Revilla and F. Gómez-Castresana. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone and Mineral*, 16 (1992) 131-138.
- 29 - H. Rico, M. Revilla, E. R. Hernandez e col. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: A prospective study. *Calcif Tissue Int.* (1995) 56:181-185.
- 30 - J. L. Stock, L. V. Avioli, D. J. Baylink e col. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: Three-year interim results of the Proof Study. *Communic. in American Society of Bone and Mineral Research Congress, Cincinnati, Set. 1997.*
- 31 - Charles H. Chesnut III, Michael R. McClung, Kristine E. Ensrud e col. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J. Med.* 1995;99:144-152.
- 32 - Dennis M. Black, Steven M. Cummings, David B. Karpf e col. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet* (1996) 348:1535-1541.
- 33 - Joseph R. Tucci, Richard P. Tonino, Ronald D. Emkey e col. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med.* 1996;101:488-501.
- 34 - J. P. Devogelaer, H. Broll, R. Correa-Rotter e col. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 18, N°2 (1996) 141-150.
- 35 - Henry G. Bone, Robert W. Downs, Jr, Joseph R. Tucci e col. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 265-274, 1997.
- 36 - Uri A. Liberman, Stuart R. Weiss, Johann Broll e col. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.
- 37 - Sambrook P N. The treatment of postmenopausal osteoporosis (Editorial). *N Engl J Med* 1995;333:1495-1496.
- 38 - Herbert Fleisch. Bisphosphonates in bone disease - From the laboratory to the patient. Parthenon Publishing (1997)
- 39 - McCloskey EV, Yates AP, Beneton MNC e col. Comparative effects of intravenous diphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man. *Bone*, 8(S):35-41;1987.
- 40 - Tommy Storm, Gorm Thamsborg, Torben Steiniche e col. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1265-1271.
- 41 - Steven T. Harris, Nelson B. Watts, Rebecca D Jackson e col. Four year study of intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-566.
- 42 - Nelson B. Watts, Steven T. Harris, Harry K. Genant e col. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73-79.
- 43 - Letters to the Editor. Etidronate for postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1209-1210.
- 44 - Evidence-Based Medicine Working Group. Guidelines to medical literature users (IIB). *JAMA*, 271:59-63;1994.
- 45 - National Osteoporosis Foundation 1998. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 8 (S4), 1998.

NO VÉRTICE DA RAPIDEZ E EFICÁCIA, E...

Superior em tolerância

Airtal 30

ACECLOFENAC

COMPRIMIDOS



INVESTIGAÇÃO
Prodesfarma

FICHA TÉCNICA

COMPOSIÇÃO por comprimido: Aceclofenac (D.C.I.) 100 mg. Excipiente, c.s. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** O AIRTAL contém um novo composto AINE de síntese, caracterizado por uma elevada actividade anti-inflamatória, um importante efeito analgésico e anti-pirético. A sua administração preventiva em certos modelos de estudo, revelou-se capaz de diminuir o edema e a infiltração celular que caracterizam a fase precoce da inflamação. Em certos modelos, em que se administrou o AIRTAL subsequente à inflamação, verificou-se igualmente uma acentuada capacidade inibitória sobre a resposta inflamatória, salientando-se uma acção anti-artrítica relevante e acompanhada por uma evolução positiva da sintomatologia extra-articular. Finalmente, e independentemente de processos agudos, a administração prolongada de AIRTAL, revelou-se de uma excelente capacidade anti-inflamatória sem que fossem afectados os parâmetros indicativos de mobilização dos corticosteróides endógenos. Em relação ao efeito analgésico, o AIRTAL está no grupo dos AINES em que aquele efeito é habitualmente descrito como potente. Este efeito dose-dependente, revela-se por um aumento do limiar da tolerância à dor, é compatível com um analgésico de tipo periférico e eficaz contra estímulos algícos de diversa natureza (químicos, mecânicos). O mecanismo de acção de AIRTAL está relacionado com a síntese de prostaglandinas e a tolerância gastrointestinal é superior à dos fármacos de referência, assinalando-se a sua menor gastrolesividade. No conjunto, acções e tolerância, pode afirmar-se que o Aceclofenac tem um índice terapêutico superior a outros agentes deste grupo. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações terapêuticas:** Formas inflamatórias degenerativas de reumatismo articular (espondilite anquilosante, periartrose, escapulo-umeral, osteoartrose, artrite reumatóide). Tratamento analgésico sintomático em reumatismo extra-articular (lombalgias, ciática, bursites e mialgias, etc.). Tratamentos de estados dolorosos de origem traumática. ORL, ortopédica, cirúrgica, odontológica, ginecológica, etc. **Contra-indicações:** Os dados disponíveis até ao momento não sugerem nenhuma contra-indicação específica para o Aceclofenac, no entanto, a úlcera péptica constitui um caso a ter em atenção. Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a esta substância ou ao Diclofenac. **Efeitos indesejáveis:** Os efeitos adversos observados foram normalmente de carácter leve e transitório, e não obrigaram à suspensão do tratamento. Foram referidos epigastralgia, vómitos, náuseas, pirose, sensação de plenitude gástrica, rash-prurido e, em menor grau, cefaleias, sonolência, edema, broncoespasmo, aumento de diurese nocturna, proteinúria discreta e alterações das enzimas hepáticas. **Precauções:** Os doentes com problemas gastrointestinais e com historial de úlcera péptica, devem ser mantidos sob estreita vigilância médica. Há que ter precaução especial em doentes idosos ou que estejam submetidos a tratamento com diuréticos e/ou se encontrem em período de convalescença de intervenções cirúrgicas, bem como nos casos de insuficiência hepatocelular, cardíaca e renal graves. **Gravidez e aleitamento:** Recomenda-se não utilizar o produto em caso de gravidez ou aleitamento. **Interações medicamentosas:** Em alguns casos foi atribuída uma alteração da função renal em pacientes que usavam concomitantemente Aceclofenac e Trianterene. **Posologia:** Como regra geral a posologia média diária corresponde a 1 comprimido administrado duas vezes por dia. Em casos mais ligeiros ou em tratamento prolongado, é geralmente suficiente um comprimido administrado uma única vez por dia. **Sobredosagem e tratamento:** Não se conhece o quadro específico de sobredosagem com Aceclofenac. Em caso de ingestão acidental massiva, proceder-se-á ao tratamento sintomático da situação médica.

INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS: Incompatibilidade: Nos estudos realizados até ao momento, não foram detectadas incompatibilidades. O AIRTAL apresenta uma estabilidade de 4 anos com condições normais de acondicionamento e armazenagem. Não são requeridas condições especiais de armazenamento. O AIRTAL na forma farmacéutica de comprimidos está acondicionado em blister de alumínio/alumínio e embalado em cartonagem.

Prescrição Médica Obrigatória. APRESENTAÇÃO E PREÇOS: 10 comprimidos a 100 mg: P.V.P. 721\$00. 30 comprimidos a 100 mg: P.V.P. 2.165\$04 — REG. GERAL 70% EST. 1.516\$00/UT. 649\$00 — R. ESPECIAL 85% EST. 1.840\$00/UT. 325\$00.



Probios

(Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda.)

Rua General Ferreira Martins, 10, 4.º D

1495 Lisboa

Grupo Prodesfarma

Poliartrite e Dermatose Neutrofílica

Luís Sousa Inês*, Bárbara Fernandes**, José António P. Silva*, M. Gonçalo**,
A. Malcata*, A. Porto*

RESUMO:

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 39 anos, com poliartrite simétrica e aditiva, seronegativa, associada a lesões cutâneas multiformes, com infiltrado da derme por neutrófilos e sem vasculite. O quadro clínico cutâneo foi classificado como dermatose neutrofílica atípica. O quadro clínico articular cumpriu critérios classificativos para artrite reumatóide. O soro da paciente revelou positividade para X ANCA. As manifestações cutâneas e articulares responderam à terapêutica com dapsona. Discutimos o caso com revisão da literatura sobre as dermatoses neutrofílicas (pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, *eritema elevatum diutinum*, pustulose subcórnea, dermatose neutrofílica reumatóide e formas atípicas) e manifestações sistémicas associadas, com especial destaque para as doenças reumáticas.

Palavras-chave: Dermatoses neutrofílicas; Artrite; ANCA; Dapsona.

INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas associam-se a múltiplas manifestações cutâneas. É extensa a lista de lesões dermatológicas descritas em indivíduos com doenças inflamatórias difusas do tecido conjuntivo, mas também nas espondilartropatias seronegativas. Inversamente, entidades consideradas primariamente dermatológicas podem apresentar-se com manifestações musculoesqueléticas. Estas condições colocam dificuldades particulares no diagnóstico e terapêutica, não só devido à sua multiplicidade e carácter proteiforme, mas também ao

incompleto conhecimento actual dos mecanismos patogénicos subjacentes à associação.

CASO CLÍNICO

Observámos uma mulher de 39 anos, que 2 anos antes iniciou, de forma aguda, um quadro de poliartrite bilateral e simétrica, atingindo os punhos e articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais das mãos, com posterior envolvimento aditivo dos cotovelos, ombros, joelhos e metatarsofalângicas.

* Serviço de Medicina III e Reumatologia.

** Serviço de Dermatologia.

Hospitais da Universidade de Coimbra.

Referia, desde há um ano, lesões cutâneas múltiplas, localizadas às mãos, coxas e nádegas, com aspecto multiforme. Estas lesões cutâneas evoluíam por surtos, associados a mal estar geral, sem febre, e agudização das queixas articulares.

A doente era saudável previamente ao início destas queixas e não se identificaram possíveis factores desencadeantes nem precipitantes das crises. O inquérito sistemático não revelou quaisquer outros sintomas. A doente tinha sido medicada com 15 mg/dia de deflazacort oral durante dois meses, com melhoria das lesões cutâneas e queixas articulares que, contudo, recidivaram após suspensão da terapêutica.

À data da nossa primeira observação, a doente referia rigidez matinal de duração superior a uma hora e comprovámos tumefacção articular dos punhos e diversas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, bilateralmente. Nas regiões nadeagueiras e coxas apresentava múltiplas pápulas eritematosas, dolorosas à pressão, algumas das quais evoluíram em alguns dias para pústula e posterior ulceração superficial de bordos bem demarcados (fig. 1), cicatrizando espontanea-

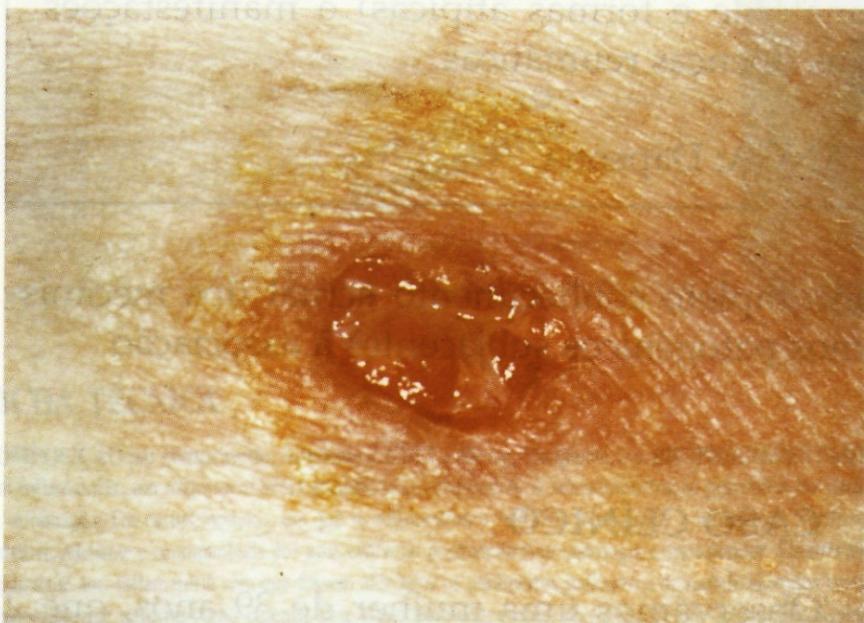


Fig. 1 - Ulceração Nadegueira

mente em cerca de três semanas, com pigmentação residual. Duas destas lesões ulceradas, com fundo purulento e bordo mais irregular, evoluíram mais lentamente, aumentando de diâmetro até atingir 1,5 e 2 cm de diâmetro e cicatrizaram, após terapêutica, com lesão residual cribiforme. Nos dedos das mãos coexis-

tiam pápulas eritematosas e eritemato-violáceas em alvo, algumas com centro purpúrico, dolorosas à pressão, que regrediam completamente em alguns dias (fig. 2).



Fig. 2 - Lesões multiformes nas mãos

Dos exames complementares realizados, destacamos a normalidade dos exames de rotina, nomeadamente do hemograma, que não evidenciava leucocitose nem neutrofilia, uma ligeira elevação da V.S. e da P.C.R. e a normalidade ou negatividade dos seguintes estudos: proteinograma electroforético, factor reumatóide, anticorpos anti-nucleares e anti-queratina, crioglobulinas, imunocomplexos circulantes, níveis séricos das fracções do complemento, testes serológicos para vírus da hepatite B e C, sífilis e brucelose e função tiroideia.

O soro da doente revelou forte positividade para anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo com padrão X (X ANCA) por imunofluorescência indirecta em neutrófilos fixados pelo etanol e negatividade das técnicas imunoenzimáticas para C ANCA e P ANCA.

A capilaroscopia periungueal não mostrou alterações vasculares e o teste de patergia cutânea foi negativo. A radiografia do tórax e a ecografia abdominal foram normais. A radiografia dos punhos e mãos evidenciou osteopenia de predomínio periarticular, sem lesões erosivas.

O estudo bacteriológico do pús recolhido em pústula recente foi negativo e o exame histológico de duas biópsias cutâneas realizadas em lesões papulo-eritematosa e pustulosa mostraram a existência de um infiltrado infla-

matório dérmico, constituído quase exclusivamente por neutrófilos, num caso formando um nódulo de limites imprecisos da derme média e superficial com destruição da epiderme supracente. No outro, sob uma área de edema da derme papilar, o infiltrado tinha uma distribuição predominantemente perivascular, com carioclasia e turgescência endotelial, sem imagens de vasculite.

Dada a recidiva após corticoterapia, iniciámos terapêutica com dapsona 100 mg/dia. Após um mês de tratamento, a doente referia redução significativa das queixas articulares, já sem tumefacção articular. Não tinha novas lesões cutâneas, mas as maiores ulcerações das coxas e nádegas persistiam. Aos quatro meses, a doente negava quaisquer queixas articulares, sendo normal o exame objectivo osteoarticular e apresentava apenas lesões cutâneas residuais. Iniciou redução progressiva da terapêutica, com suspensão ao fim de dois meses. Após o termo da medicação, reapareceram as queixas articulares e cutâneas, obrigando ao reinício da dapsona. Após 15 dias de terapêutica, a doente apresentou-se sem queixas articulares e com regressão completa das lesões cutâneas.

DISCUSSÃO

O quadro articular apresentado pela doente cumpriu, numa fase da sua evolução, critérios classificativos para artrite reumatóide⁽¹⁾, com remissão clínica após terapêutica com sulfona.

As lesões cutâneas variegadas, com pápulas, pústulas, ulcerações e lesões pápulo-purpúricas, que correspondem a um infiltrado dérmico quase exclusivamente neutrofílico, sem vasculite, sem causa infecciosa identificável e que respondem bem à terapêutica com corticóides e, em particular, com sulfona, enquadraram-se no espectro das dermatoses neutrofílicas.

*Dermatoses neutrofílicas:
espectro clínico contínuo*

As dermatoses neutrofílicas são um grupo de doenças caracterizadas clinicamente pela asso-

ciação variável de quatro tipos de lesões (bolhas/pústulas, placas, nódulos e ulcerações), histologicamente por um infiltrado dérmico e/ou epidérmico de neutrófilos, sem causa detectável, infecciosa ou outra, e pela associação possível a manifestações sistémicas. A fisiopatologia das dermatoses neutrofílicas é desconhecida, sendo a acumulação cutânea de neutrófilos atribuída à produção local de factores quimiotácticos ou à existência de anomalias funcionais dos neutrófilos^(2,3), existindo casos ligados à administração sistémica de factores estimulantes de colónias de granulócitos (G-CSF) para tratamento de neutropenia.

Os diferentes padrões de apresentação das dermatoses neutrofílicas constituem um espectro clínico contínuo, dentro do qual é possível identificar algumas entidades autónomas: síndrome de Sweet, *eritema elevatum diutinum*, pioderma gangrenoso, pustulose subcórnea e dermatose neutrofílica reumatóide⁽²⁾.

A **Síndrome de Sweet** caracteriza-se por uma erupção aguda de pápulas e nódulos eritematosos, por vezes eritemato-violáceos, com forte tendência para coalescerem em placas bem delimitadas. A superfície das placas é frequentemente mamilonada, com característico aspecto turgescente (ilusão de vesiculação) (fig. 3). Os membros superiores, face, pescoço e nuca são as localizações mais frequentes. As lesões são quentes e dolorosas, geralmente associadas a febre e leucocitose com neutrofilia, não melhoram com antibióticos e evoluem favoravelmente após alguns dias sob corticoterapia. Surge mais frequentemente no sexo feminino, entre os 30 e 60 anos, sendo recorrente em cerca de 20 a 30% dos casos^(4,5,6).

O **Eritema elevatum diutinum** apresenta-se num contexto febril, com nódulos ou pápulas, infiltrados e eritematosos, violáceos ou amarelados, localizados nas superfícies de extensão articular, dorso das mãos e pés, cotovelos e joelhos (fig. 4). As lesões são geralmente simétricas, por vezes dolorosas, e têm evolução crónica e indolente. Surge em ambos os sexos, habitualmente na idade média ou avançada da vida^(4,7).

O **Pioderma gangrenoso** inicia-se por pústula discreta ou nódulo, que alarga e necrosa,



Fig. 3 - Síndrome de Sweet

Fig. 4 - Eritema
Elevatum
Diutinum

originando uma ulceração de evolução rápida, com progressão periférica. O bordo é irregular, infiltrado, eritematovioláceo, por vezes descolado e o fundo é necrótico; são habitualmente muito dolorosas (fig. 5). Podem ser lesões únicas ou múltiplas e localizam-se mais frequentemente nos membros inferiores ou no tronco. Ao curar, deixam cicatriz de aspecto cribiforme. Evidencia-se patergia cutânea, ou seja, o aparecimento de novas lesões no local de um trauma menor, como a punção simples com agulha esterilizada. Existem formas ulcerativas

malignas, rapidamente progressivas, muito agressivas e potencialmente letais. Além da forma ulcerativa, estão descritas três outras variantes clínicas e histológicas: o pioderma gangrenoso pustuloso, com pústulas dolorosas, sem evolução ulcerativa e que geralmente se associa a doença inflamatória intestinal; o pioderma gangrenoso bolhoso, que se apresenta com lesões bolhosas superficiais dolorosas, com evolução progressiva para erosão e ulceração superficial, estando mais frequentemente associado a patologia hemoproliferativa; o pioderma gangrenoso vegetante, caracterizado por úlcera superficial, com base geralmente não purulenta, por vezes com lesões vegetativas exofíticas associadas. É pouco doloroso, habitualmente único e tem uma evolução crónica e pouco agressiva, geralmente sem doença sistémica associada^(3,4,8,9).

A **Pustulose subcórnea** de Sneddon-Wilkinson apresenta-se com pústulas múltiplas, surgindo agrupadas, por vezes em conjuntos de configuração anular ou serpiginosa; são pústulas flácidas, de conteúdo líquido turvo, que desenha um nível de declive visível (*hipopion*) (fig. 6). Localizam-se geralmente no tronco, particularmente nas pregas inguinais, axilares e sub-mamárias. Tem uma evolução

Fig.5 -
Pioderma
Gangrenoso

crónica de vários anos. É mais frequente no sexo feminino e após a meia idade^(4,7).

A **Dermatose neutrofílica reumatóide**, é uma entidade de definição recente, estando

Fig.6 -
Pustulose
Subcórnea



descritos na literatura dez casos, todos em doentes com artrite reumatóide grave e seropositiva^(4,10). Apresenta-se com pápulas, placas e nódulos com dimensões inferiores a 2 cm, amarelados ou eritematosos de distribuição simétrica nas superfícies de extensão articular, extremidades, dorso das mãos, tronco e pescoço, geralmente indolores. As lesões resolvem em semanas, sem cicatriz residual, mas podem ter um curso recorrente, acompanhando as agudizações de artrite e regredindo com a melhoria desta^(4,10).

Têm sido descritos na literatura diversos casos de doentes em que se associam lesões clínico-histológicas características de mais do que uma dermatose neutrofílica, ou com lesões cutâneas atípicas, que não se enquadram em nenhuma das formas estabelecidas. Estas formas de **dermatose neutrofílica atípica** são compreensíveis dentro do conceito de dermatose neutrofílica como um espectro contínuo de lesões, que engloba as entidades típicas e admite formas de transição^(2,8).

No caso clínico em discussão, o quadro cutâneo, integrável no espectro das dermatoses neutrofílicas, classificou-se como forma atípica, dada a multiplicidade lesional, marcada pela presença de pústulas, múltiplas ulcerações superficiais e de pequenas dimensões e pápulas eritemato-violáceas, podendo evocar, respectivamente, os diagnósticos de pioderma gangrenoso superficial, *eritema elevatum diutinum*, ou mais remotamente, a hipótese de pustulose subcórnea, sem que, no entanto, preenchesse os restantes elementos diagnósticos das referidas entidades. A presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo, identificados neste caso, tem sido descrita em dermatoses neutrofílicas, em particular no síndrome de Sweet e também em dermatoses neutrofílicas atípicas^(11,12). A indução da produção de ANCA poderá ter um papel patogénico neste tipo de doenças⁽¹¹⁾.

Dermatoses neutrofílicas e doença sistémica

São frequentes as manifestações sistémicas associadas às dermatoses neutrofílicas, quer nas formas típicas, quer nas atípicas. Incluem-se sintomas gerais, manifestações musculoesqueléticas, hepáticas, hematológicas, renais, pulmonares e oculares, tendo-se demonstrado

Quadro I

Dermatoses neutrofílicas e doença sistémica

Entidade	Doenças associadas
Síndrome de Sweet	artrite reumatóide; leucemia; doença de Hodgkin; gamapatia monoclonal; tumores sólidos; sarcoidose; doença inflamatória intestinal
Eritema elevatum diutinum	artrite reumatóide; policondrite recidivante; gamapatia monoclonal IgA e IgG; crioglobulinémia; leucemia; HIV; doença inflamatória intestinal
Pyoderma gangrenosum	artrite reumatóide; espondilartropatias seronegativas; leucemias; metaplasia mielóide, mielofibrose, gamapatia monoclonal IgA; doença inflamatória intestinal
Pustulose subcórnea	artrite reumatóide; doença inflamatória intestinal
Dermatose neutrofílica reumatóide	artrite reumatóide seropositiva

em diversos casos a presença de infiltração neutrofílica dos respectivos órgãos⁽²⁾. Por outro lado, as dermatoses neutrofílicas surgem frequentemente associadas a diversas doenças sistémicas (Quadro I); particularmente no caso do pioderma gangrenoso, que pode associar-se a doença sistémica em cerca de metade dos casos, e na síndrome de Sweet em cerca de 20-30% dos doentes^(2, 6, 8-10, 13-17).

Dermatoses neutrofílicas e manifestações articulares

As manifestações articulares associadas às dermatoses neutrofílicas são muito variadas, tanto na forma de apresentação como na gravidade clínica.

A ocorrência de artralguas, sem artrite, é frequente no pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, eritema elevatum diutinum e dermatose neutrofílica atípica⁽²⁾.

A forma ulçerativa de pioderma gangrenoso associa-se a artrite em até 37% dos casos⁽⁴⁾. A artrite é mais frequente em doentes com pioderma gangrenoso associado a doença inflamatória intestinal, sendo o curso clínico articular geralmente paralelo ao intestinal e independente da gravidade do atingimento cutâneo. A forma de apresentação mais frequente é a de poliartrite simétrica seronegativa ou seropositiva, com ou sem evolução erosiva. Não é rara a associação do pioderma gangrenoso a artrite reumatóide, sendo o curso clínico da artrite e da lesão cutânea geralmente independentes. Pode também apresentar-se como monoartrite ou oligoartrite periférica assimétrica, com atingimento preferencial das grandes articulações dos membros inferiores, seronegativa e não erosiva. Estão também descritos casos associados a espondilite anquilosante, artrite psoriática e espondilartropatia seronegativa indiferenciada^(2, 3, 8, 9, 13-15). Está publicado um caso associado à síndrome SAPHO⁽¹⁶⁾.

Nos casos de dermatose neutrofílica atípica, estão descritos quadros de poliartralguas, poliartrite simétrica seronegativa não erosiva e artrite reumatóide⁽²⁾.

A dermatose neutrofílica reumatóide está especificamente associada, em todos os casos, a artrite reumatóide grave e seropositiva, geralmente com curso clínico articular e cutâneo paralelo⁽¹⁰⁾. Na realidade, a artrite reumatóide pode associar-se a um número elevado de manifestações cutâneas, incluindo todas as formas de dermatose neutrofílica^(2, 10, 13).

No caso em discussão, o quadro articular pode corresponder, quer a manifestação sistémica da dermatose neutrofílica, quer a artrite reumatóide associada. Um aspecto particular deste caso é a observação de curso clínico paralelo articular e cutâneo, que geralmente só se verifica na dermatose neutrofílica reumatóide; contudo, esta entidade associa-se em todos os casos descritos a artrite reumatóide seropositiva. A resposta à dapsona, terapêutica primariamente dermatológica, poderia levar-nos a concluir que as manifestações articulares são secundárias à dermatose neutrofílica; no entanto, a dapsona é também eficaz na artrite reumatóide⁽¹⁸⁾, pelo que este facto não contribui para o diagnóstico diferencial, embora a resposta rápida e completa das manifestações articulares reforce a primeira hipótese.

Terapêutica das dermatoses neutrofílicas

O tratamento deve ser ajustado à gravidade da doença, que é muito variável.

Os corticosteróides constituem o tratamento de escolha das dermatoses neutrofílicas agudas, como a síndrome de Sweet e o pioderma gangrenoso. Na síndrome de Sweet, 0,5 a 1 mg/Kg de prednisolona permitem geralmente controlar a doença, sendo possível reduzir a dose após 4-6 semanas de acordo com a evolução clínica e com o objectivo de prevenir recorrências precoces. No pioderma gangrenoso agudo, utilizam-se doses iniciais elevadas de corticóides, aproximadamente 1 mg/Kg/dia de prednisolona até à cicatrização das lesões, ou pulsos e.v. diários de 1 gr de metilprednisolona durante 3 dias^(2, 8, 19). Na dermatose neutrofílica reumatóide e nas dermatoses neutrofílicas atípicas, os corticosteróides sistémicos, em dose variável, são

geralmente eficazes. Em formas pouco agressivas de dermatose neutrófila pode ser eficaz a terapêutica tópica com corticosteróides⁽⁸⁾.

Nos casos resistentes aos corticóides têm sido utilizados imunossuppressores, como a azatioprina, clorambucil, ciclosporina A e ciclofosfamida, revelando os dois últimos agentes os resultados mais promissores. Administraram-se pulsos de ciclofosfamida e.v. associados a corticosteróides orais, em doentes com pioderma gangrenoso associado a artrite reumatóide, com excelentes resultados^(19, 20).

A dapsona, na dose de 100 a 200 mg/dia, associada ou não a corticosteróides, pode ser eficaz em qualquer das formas de dermatose neutrófila, sendo considerada por alguns autores como terapêutica de primeira escolha^(2, 8, 10). Diversos estudos clínicos prospectivos em doentes com artrite reumatóide demonstraram a eficácia terapêutica da dapsona sobre as manifestações articulares. A eficácia no tratamento da artrite reumatóide, nestes estudos, foi similar aos antipalúdicos de síntese e aos sais de ouro intramusculares, com incidência relativamente baixa de efeitos adversos^(18, 21). Os mecanismos de acção da dapsona não são perfeitamente conhecidos, mas parece actuar por modulação da actividade dos neutrófilos e inibição da formação ou libertação de produtos pró-inflamatórios dos neutrófilos⁽¹⁸⁾. Estes mecanismos parecem mediar a sua acção, quer nas dermatoses, quer na artrite reumatóide.

Estão publicados diversos casos de associação de dermatoses neutrófilas e artrite reumatóide tratados com sucesso com dapsona, o que fundamenta adicionalmente a nossa opção terapêutica^(22, 23).

BIBLIOGRAFIA

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
2. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous Manifestations of Neutrophilic Disease. *Dermatologica* 1991; 183: 255-264.
3. Hurwitz RM, Hanseman JH. The Evolution of Pyoderma Gangrenosum- A Clinicopathologic Correlation. *Am J Dermatopathol* 1993; 15(1): 28-33.
4. Honigsmann H, Wolff K. Cap. 58 e 89. Katz I, Cap. 92. Wolff K, Stingl G. Cap. 93. In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K, eds. *Dermatology in general medicine*. McGraw Hill, 1993.
5. Oliveira H, Figueiredo A. Síndrome de Sweet. *Perspectivas em Prática Médica* 1996;1: 17-21.
6. Leitão J, Reis C, Malcata A, Carvalho A, Feio M, Perdigo R et al. Síndrome de Sweet: Afecção cutânea benigna ou sistémica grave? *R Med Interna* 1996; 3: 24-28.
7. Saurat SH. Cap. 11. In: Saurat SH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J, eds. *Dermatologie et vénéréologie*. Fribourg: Masson 1991.
8. Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395-409.
9. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *The Lancet* 1998; 351: 581-4.
10. Mashek HA, Pham CT, Helm TN, Klaus M. Rheumatoid Neutrophilic Dermatitis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 757-760.
11. Bayle P, Laplanche G, Gouguet B, Oksman F, Bouliguez S, Bazex S. Neutrophilic dermatosis: a case of overlapping syndrome with antineutrophil cytoplasmic autoantibody activity. *Dermatology* 1994; 189: 69-71.
12. Kemmet D, Harison DJ, Hunter JAA. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigen: a serologic marker for Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 967-969.
13. Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 4: 439-457.
14. Olivieri I, Costa AM, Cantini F, Niccoli L, Marini R, Ferri S. Pyoderma gangrenosum in association with undifferentiated seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1995; 39: 1062-1065.
15. Smith DL, White CR. Pyoderma gangrenosum in association with Psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 8: 1258-1260.
16. Claudepierre P, Clerc D, Cariou D, Lavabre C, Venencie P-Y, Bisson M. SAPHO Syndrome and Pyoderma gangrenosum: is it fortuitous? *J Rheumatol* 1996; 23: 400-402.
17. Ellabban A, Schumacher HR Jr. Erythema Elevatum Diutinum with Extensive Acro-osteolysis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1203-5.
18. Chang DJ, Lamothe M, Stevens RM, Sigal LH. Dapsone in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 390-403.
19. Zonana-Nacach A, Jimenez-Balderas FJ, Martinez-Osuna P, Mintz G. Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis: report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1994; 21: 1352-1356.
20. Nordstrom D. Letter: Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1000.
21. Haar D, Solvkjaer M, Unger B, Rasmussen KJ, Christensen L, Hansen TM. A double-blind comparative study of hydroxychloroquine and dapsone, alone and in combination, in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 113-118.
22. Roger H, Thenevet JP, Souteyrand P, Sauvezie B. Subcorneal pustular dermatosis associated with rheumatoid arthritis and raised IgA: simultaneous remission of skin and joint involvements with dapsone treatment. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 190-191.
23. Hughes JR, Erhardt CC, Clement M. Neutrophilic dermatosis in association with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 168-170.

Síndrome Anticoagulante Lúpico – Hipoprotrombinémia

J. Cardoso¹; M^a José Grade³; P. Souto²; M. Ascensão³; R. Silva³; D. Vieira⁴; B. Alexandrino⁵

RESUMO:

A presença do anticoagulante lúpico, está habitualmente associada a fenómenos trombóticos arteriais e venosos. A diátese hemorrágica é bastante rara e quase sempre atribuída à deficiência concomitante de protrombina, trombocitopenia e disfunção plaquetar.

Os autores descrevem o caso de uma doente portadora de lúpus eritematoso sistémico e síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinémia cujo internamento se complicou com hematoma retroperitoneal.

Palavras-chave: LES; Anticoagulante; Hipoprotrombinémia; Hemorragia Retroperitoneal

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes lúpicos (AL), são anticorpos (acs) inibidores adquiridos que, *in vitro* prolongam os testes de coagulação dependentes dos fosfolípidos, sem inactivar directamente qualquer dos factores conhecidos da coagulação^(1,2).

A sua designação mantém-se, apesar de hoje se saber que não aparecem apenas nos portadores de lúpus eritematoso sistémico (LES), havendo autores que preferem a expressão anticoagulante tipo-lúpico⁽²⁾ e além disso *in vivo*, estão habitualmente associados a fenómenos

trombóticos^(1,5) ao contrário dos primeiros casos descritos^(5,6).

É necessário reconhecer as ligações destes acs AL com os acs anticardiolipina (AC), ambos agentes do síndrome antifosfolipídico (AF). Estes acs parecem dirigir-se a complexos proteínas-fosfolipídeos e não apenas contra fosfolípidos, o que acontece com os acs AF detectados em situações infecciosas⁽²⁾.

A prevalência do AL, entre os pacientes com LES, é de 29-34%⁽²⁾. Tem sido também associado, com alguma frequência, a doenças autoimunes, a infecções virusais, a neoplasias (principalmente o linfoma), ao uso de certos

(1). Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

(2). Interno do Internato Complementar de Gastroenterologia

(3). Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

(4). Assistente Hospitalar de Medicina Interna

(5). Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna Hospitais da Universidade de Coimbra - Serviço de Medicina II

fármacos (ex. Fenitoína; Clorpromazina) e a indivíduos sem doença subjacente conhecida^(1,2,3,7). Na população geral, a prevalência estima-se em 1-2%⁽²⁾.

A diátese hemorrágica, é um fenómeno bastante raro entre os portadores de AL e quando ocorre, está habitualmente associada a outras anomalias do sistema da coagulação - hipoprotrombinémia, trombocitopenia ou disfunção plaquetar^(1,2,5). A exploração desta anomalia levou à descrição do Síndrome Anticoagulante Lúpico Hipoprotrombinémia (SAL-HP).

Embora haja relativamente poucos casos descritos de diátese hemorrágica severa, relacionados com este síndrome (20 casos em 1994), calcula-se que a prevalência do déficit de factor II possa ser elevada entre os portadores de AL^(2,8) - 27 a 74% em estudos usando técnicas imunoelctroforéticas⁽⁸⁾.

Os autores descrevem o caso de uma doente cujo quadro clínico é sugestivo da presença deste síndrome.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 57 anos de idade, casada, reformada por invalidez, natural e residente em Oliveira do Hospital, foi internada no Serviço de Medicina II em 21 de Junho de 1996, por síndrome febril e vómitos.

Referia desde há cerca de 15 dias, vómitos pós-prandiais frequentes, aumento da temperatura, dor de intensidade moderada localizada no terço superior da região lombar esquerda, alguns episódios de fezes escuras e acentuada anorexia. Apresentava uma úlcera cutânea a nível da perna esquerda desde há mais ou menos um mês e ainda uma ferida com trajecto fistuloso a nível do indicador direito, resultante de picada numa roseira. Fez antibioterapia cujo nome desconhecia.

Dos seus antecedentes patológicos, realça-se aos seis anos de idade um quadro clínico sugestivo de febre reumática. Dizia ser portadora de "artrite reumatóide" (sic.) há mais de 20 anos e hipertensão arterial há "vários" anos. Em 1992 foi-lhe diagnosticado um mioma uterino. Dos

antecedentes familiares destaca-se o falecimento do pai aos 80 anos e mãe aos 69 anos por acidente vascular cerebral.

Ao exame objectivo, apresentava-se consciente e colaborante com alopecia difusa de predomínio frontal, várias lesões equimóticas de aparecimento espontâneo (principalmente a nível das pernas, abdómen e antebraços) e zonas de hiperpigmentação cutânea. A nível da face observavam-se lesões de "tipo lupoide" (fig.1).

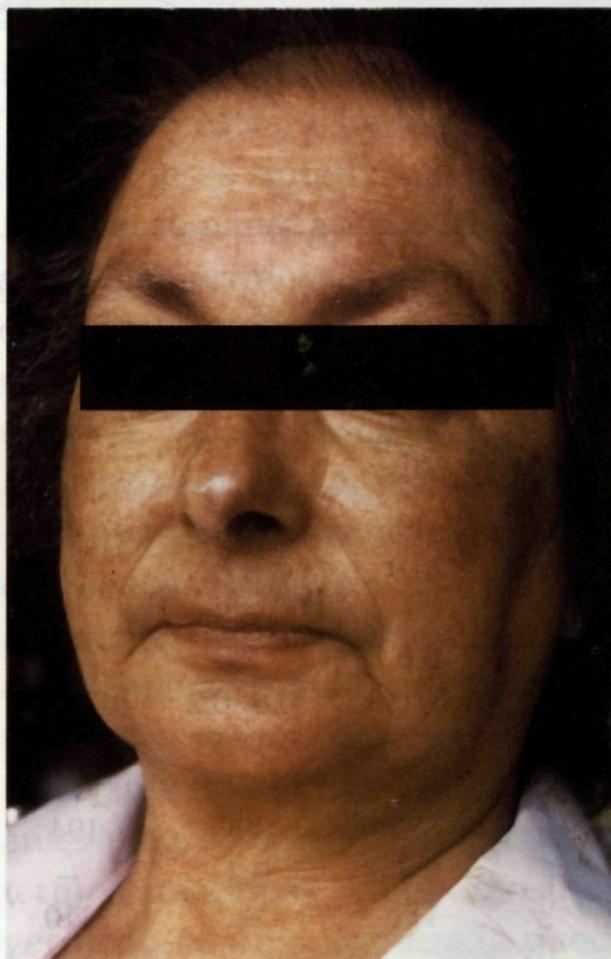


Fig. 1- Lesões cutâneas tipo "lupoide" a nível da face

À entrada no serviço, apresentava uma temperatura axilar de 37,4°C, uma pressão arterial de 120/80 mmHg e uma F.C. de 74/min. A auscultação cardiopulmonar era normal e a palpação abdominal revelou-se dolorosa nos quadrantes superiores. A nível dos membros, era evidente o desvio cubital dos dedos das mãos, com deformação de alguns dedos em "pescoço de cisne" (fig.2) e uma úlcera escarificada na face anterior da perna esquerda (10x8cm). Fezes na ampola rectal de coloração normal.

Dos parâmetros analíticos à entrada (Quadro I), destacava-se a nível hematológico, uma ligeira anemia normocítica normocrômica, prolongamento dos tempos de coagulação (principalmente o tempo de tromboplastina parcial -

Caso Clínico



Fig. 2- Desvio cubital e deformação em "pescoço de cisne" dos dedos da mão

TTP) e um acentuado déficit de protrombina (Quadro II). A nível bioquímico destacava-se a elevação da velocidade de sedimentação (VS - 112 mm à 1.^a h) e da desidrogenase láctica (LDH-821 U/L). Observava-se ainda, uma discreta alteração das provas de função hepática.

O Rx do tórax mostrava uma elevação da hemicúpula diafragmática esquerda. No Rx simples do abdómen, era evidente a "indefinição do contorno do psoas direito e provável litíase vesicular". O Rx do esqueleto evidenciou "osteopenia generalizada com intensas lesões de espondilartrose e um processo artrítico a nível do punho direito". Na

Quadro I

Evolução dos principais parâmetros bioquímicos

	22/6	28/6	2/7	4/7	5/7	8/7	16/7	5/8
Glicose mg/dL	126	120	101	141	110	121	83	113
Az. Ur. mg/dL	40	20	12	13	16	13	13	18
Creat. mg/dL	0,9	0,7	0,5	0,6	0,5	0,4	0,5	0,6
Prot. Tot. g/dL	9	6,8	4,5	6,3	6,1	6,2	7,2	6
Alb. g/dl	3,6	2,5	2,4	2,9	2,6	2,6	3,3	3,7
Bil.T/B.D. mg/dL	1,6/0,3	0,8/0,2	0,3/0,1	--	1,9/0,5	1,8/0,3	2,2/0,8	1,3/0,5
TGO/TGP U/L	122/61	91/53	29/13	--	59/34	89/42	58/56	39/45
F. Alc. U/L	68	67	53	--	51	50	68	76
LDH U/L	821	396	194	--	672	858	516	444
PCR mg/dL	0,9	0,3	--	3,4	--	--	--	--
V.S.1 ^a h mm	112	--	110	--	--	116	72	55

Quadro II

Evolução dos principais parâmetros hematológicos

	22/6	28/6	2/7	4/7	5/7	8/7	16/7	5/8
G. v. T/L	3,50	2,89	1,85	2,23	1,8	2,76	2,99	3,45
Hb. g/dL	10,8	9,1	5,7	7	5,9	8,6	9,4	12,6
Hct. %	31,8	26	17	20,3	16,6	25,4	27,3	32,7
V.G.M. fl	90,7	--	91,7	91,1	92,1	92,4	91,3	94,5
CHCM %	--	34,8	33,5	--	--	--	34,6	34
Leuc. G/L	4,5	3,6	6,4	10,4	6,2	4,6	3,4	6,1
Plaq. G/L	100	82	117	96	72	54	125	102

Transfusão de:

- Glob. Vermelhos 4 U 2 U
 - Plasma 12 U --

Quadro III							
Evolução dos parâmetros hemostáticos							
	22/6	28/6	2/7	4/7	8/7	16/7	5/8
TTP (26)	58,6	100	55	42,6	40,2	42,9	32,3
TP (11,9)	17,4	17,7	16,3	14,9	14,3	14,3	13,4
Protr. %	36	39,9	41	50	53	51	61
Fibrin. g/L	--	--	--	4	5,67	4,19	--
PDF micg/ml	--	0,44	--	0,86	--	1,33	1,34
Fact VIIIc (20-120)	--	--	--	70	24	--	--
Fact. IXc (80-120)	--	--	--	24	17	--	--

Quadro IV	
Principais achados clínicos e hipóteses diagnósticas nos primeiros dias de internamento	
Achados Clínico-Laboratoriais	Hipóteses Diagnóstico
Febre; Vômitos Dor abdominal; Vesícula ↑; Litíase; etc.	Colecistite Aguda
Febre; Alopecia; Lesões cut. da face; Deformidade articular; Anemia; VS ↑; etc.	Conectivopatia
Livedo reticularis; Hipótese de TEP TTP ↑; etc.	Sind. Antifósfolipídico
Hematoma TP ↑; Factor II ↓; etc.	Hipoprotrombinémia

ecografia abdominal observou-se uma "discreta hepato-esplenomegália, vesícula biliar distendida e com cálculo infundibular". O cintigrama de ventilação/perfusão revelou "deficiente perfusão do lobo inferior do pulmão esquerdo com

elevada probabilidade de tromboembolia pulmonar (TEP)".

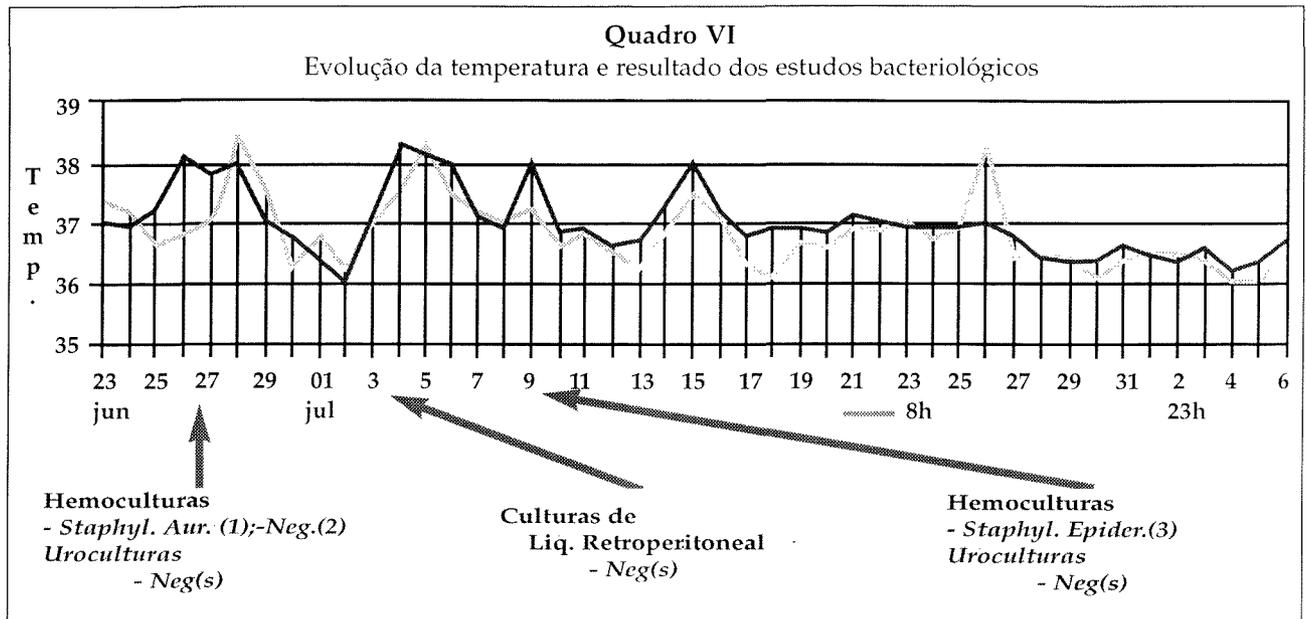
Perante estes achados formularam-se diversas hipóteses sintetizadas no quadro IV.

Uma semana após o internamento, obtiveram-se os primeiros resultados do estudo imunológico (Quadro V), destacando-se a positividade de alguns anticorpos antinucleares (Anti-dsDNA, Anti-histonas, Anti-Sm e anti-RNP), anticardiolipina e anticoagulante lúpico.

O quadro clínico agravou-se, de forma mais ou menos rápida, nos primeiros dias de Julho. A doente referia dor lombar intensa à direita, apresentava-se mais prostrada, com gengivorragias e hemorragia a nível da ferida abdominal resultante da biópsia de gordura, realizada dias antes para pesquisa de substância amiloide. Em termos analíticos, como mostra o Quadro II, verificou-se uma acentuada queda dos valores da hemoglobina, entre 29/6 e 2/7, que levou a transfusão de quantidades consideráveis de produtos hemáticos, entre outras medidas.

Iniciou-se a tentativa de localização da eventual hemorragia responsável pela queda do

Quadro V	
Outros parâmetros laboratoriais	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. anti-nuclear - pos. (++++) (padrão homogéneo) ▪ Ac. anti-dsDNA - 21,3 IU/ml (<4,2) ▪ Ac. anti-Histonas - 99 IU/ml (<20) ▪ Ac. anti-Sm - pos. ▪ Ac. anti-RNP - pos. ▪ Ac. anti-nDNA - neg. ▪ Ac. anti-SSA(Ro) - neg. ▪ Ac. anti-SSB(La) - neg. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-cardiolipina IgG - 42 (<14) ▪ Inibidor tipo-lúpico - pos. ▪ F. R. <11; ▪ W. Rose - neg. ▪ VDRL - neg. ▪ C3 - 0,61 (0,88-2,01); ▪ C4 <0,1 (0,2-0,5) ▪ M. tum. (CEA; aFP; CA125; CA19.9) - neg.



hematócrito. A ecografia e TAC abdominal revelaram uma coleção líquida (17x12,7cm), não totalmente homogênea, imediatamente atrás e para fora do rim direito compatível com hematoma retroperitoneal.

No quadro VII pretende-se mostrar as principais medidas terapêuticas tomadas durante o internamento. Assim o doente esteve sempre sobre corticoterapia, inicialmente em doses relativamente baixas que se aumentaram a

quando da queda do hematócrito. A antibioticoterapia foi prescrita essencialmente com base nos estudos bacteriológicos (Quadro VI). Fez heparinoterapia, que suspendeu em menos de 48 horas, já que clinicamente o diagnóstico de TEP era muito pouco provável.

A doente é seguida regularmente na consulta externa do serviço, não voltou a apresentar sinais de discrasia sanguínea, os valores da protrombinémia têm oscilado entre os 60 e 100% e

Quadro VII
Principais medidas farmacológicas durante o internamento

=TERAPÊUTICA=	22/6	26/6	28/6	6/7	11/7	12/7	22/7	26/7	2/8
-Fraxiparina sc	7500 id		7500 2id						
-Heparina* ev									
-Fitomenadiona ev			10mg						
-Metilprednis. ev	8mg	16mg	12mg	48mg			40mg	32mg	
-Ceftriaxone ev			2g; 2id						
-Metronidazol ev		500mg	2id						
-Vancomicina ev					1g; 2id				
-Omeprazole ev				40mg id		20 p os			
-Pentoxifilino p.os							400mg 3id		
-Azatioprina p.os									100 mg id
-Cálcio p.os									500mg 2id

(*) Sol. a 10% - 2.c.c /h

o valor do último doseamento da actividade do factor II é de 102%.

Em suma, trata-se de uma doente com LES, portadora de anticorpos antifosfolípidos, que durante o internamento sofreu uma queda brutal do hematócrito por diátese hemorrágica associada a hipoprotrombinémia, com boa resposta a corticoterapia em doses relativamente elevadas na altura do tratamento da hemorragia e dose baixa de manutenção 6-8 mg/dia.

DISCUSSÃO

Os anticorpos anticoagulante lúpico (AL), são gamaglobulinas, geralmente IgG mas também IgM ou ambas, com especificidade antigénica para complexos proteínas-fosfolípidos, em que o componente proteico parece ser o factor II. Por sua vez, os ACS parecem ter afinidade antigénica para a β_2 glicoproteína I^(1,2,3,5,8).

A tendência para a trombose *in vivo*, não é ainda bem compreendida. Têm surgido algumas explicações como:

- produção excessiva de tromboplastina como um fenómeno de compensação da presença do anticoagulante circulante;
- anomalias concomitantes do sistema fibrinolítico;
- anomalias funcionais da antitrombina III;
- inibição da activação da proteína C^(1,9).

Carreras e cols. observaram num doente com AL uma redução na libertação de PGI₂ num sistema *in vitro*. Este defeito poderia ser ultrapassado quando se adicionava ácido araquidónico ao sistema. Foi então postulado que o plasma destes doentes continha uma substância, que de algum modo interferiria na libertação de fosfolípidos das células endoteliais. Por sua vez, este facto poderia levar a um decréscimo na formação e libertação da PGI₂, e conseqüentemente a uma tendência para a trombose, uma vez que esta prostaglandina é o mais potente inibidor da agregação plaquetar. Pensa-se que o AL possa ser essa substância que interfere com a libertação do ácido araquidónico dos fosfolípidos da célula endotelial^(1,7).

A deficiência do factor II, só se torna clinicamente significativa, quando o doseamento do factor II é inferior a 40% do normal, quer isto dizer que o tempo de protrombina pode não detectar deficiências moderadas de factor II, que numa situação de stress hemostático podem predispor a hemorragias. Na verdade a deficiência de factor II, ao contrário da disprotrombinémia é melhor evidenciada por testes imunológicos, que fornecem valores similares aos níveis de actividade funcional⁽⁵⁾.

A deficiência de factor II no SAL-H, resulta da presença de anticorpos antiprotrombina, que embora não neutralizem a actividade coagulante do factor II *in vivo*, reduzem a sua concentração plasmática pelo aumento da clearance do complexo antigénio-anticorpo pelo sistema reticuloendotelial (SRE)^(1,2,5,6,10,11). Os anticorpos ligam-se a sítios não activos da molécula, uma vez que os testes imunológicos para o factor II, fornecem valores similares aos testes funcionais⁽⁵⁾.

A actividade do anticoagulante lúpico e a deficiência do factor II no SAL-H. não são mediados pelo mesmo mecanismo imunológico, embora ambos possam ocorrer em resposta ao mesmo "stress", facto que tem sido provado em vários estudos. Por exemplo, a terapêutica imunossupressora pode corrigir os níveis factor II para valores normais sem contudo alterar significativamente a actividade do AL^(3,4,5).

Se há uma suspeição clínica e laboratorial da presença de AL, o tempo de diluição do veneno de víbora de Russel e o teste de inibição da tromboplastina tecidual são testes mais sensíveis que o TTP para a detecção do AL⁽¹²⁾. O TP não é geralmente prolongado pelo AL, mas pode ser anormal se está associado a hipoprotrombinémia^(2,11,13). Perante a presença de AL e um prolongamento do TP é necessário avaliar o nível de actividade e antigénio do factor II. A presença de complexos anticorpo antiprotrombina-protrombina, pode ser documentada por técnicas de imunoeletroforese cruzada⁽¹¹⁾.

A presença deste síndrome, não contra-indica à partida, determinados actos médicos invasivos, nomeadamente a cirurgia, desde que

sejam normais os níveis de factor II, a contagem de plaquetas e a função plaquetar⁽²⁾. A terapêutica imunossupressora pode reduzir o risco de hemorragia nos doentes predispostos, aquando por exemplo de uma intervenção cirúrgica, particularmente quando a terapêutica substitutiva de plasma não corrigiu a deficiência de actividade do factor II⁽⁶⁾.

O tratamento da hemorragia requer, além de medidas habituais de suporte, corticoterapia em altas doses (1mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente)^(5,11,13). O principal mecanismo do efeito benéfico dos corticóides, prende-se com a diminuição da actividade fagocítica das células do SRE⁽¹¹⁾.

Em conclusão, o SAL-H pode considerar-se uma entidade clínica bastante rara mas que é prudente excluir nos pacientes portadores de AL através do doseamento do factor II (antígeno e actividade), já que a confirmar-se existe a possibilidade de uma hemorragia catastrófica cuja profilaxia e tratamento exige medidas particulares.

BIBLIOGRAFIA

1. Nancy WP, Shirley PL. Case Report. The Lupus Anticoagulant- Hypoprothrombinemia Syndrome. *Am J Med Sci* 1994; 307 (5): 346-350
2. David LS, William SC, Judy SG. Correction of Hypoprothrombinemia by Immunosuppressive. Treatment of The Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 563-566
3. Folley G, Coiffier B, Viale JP, Dechavanne M. Antiprothrombinase and Factor II Deficiency in a Non SLE Patient. *Thromb. Haemostases* 1981; 46 (3): 670
4. Roger MV, Duane KH. Abnormal Prothrombin Crossed. Immunoelectrophoresis in patients with Lupus Inhibitors. *Bood* 1984; 64 (4): 807-816
5. Leon WH. Acquired Anticoagulants. In: Ernest B, Marshall AL, Barry SC, Thomas JK. *Williams Hematology - Fifth Edition. International Edition: McGraw-Hill, Inc, 1995: 1491-1493*
6. Bevers EM, Galli M, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus Anticoagulant Ig G's (AL) Are Not Directed to Phospholipids only, but to a Complex of Lipid-Bound Human Prothrombin. *Thromb. Haemostases* 1991; 66 (6): 629-632
7. Bajaj SB, Samuel IR, Samantha B, Kenneth DH. Acquired Hypoprothrombinemia Due to antibodies to Prothrombin: Mechanism and Management. *Blood* 1985; 65 (6): 1538-1543
8. Petter S. Severe hemorrhage in a patient with circulating anticoagulant, acquired hypoprothrombinemia, and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 49: 1210-1211
9. Paula H, Ronald MD, Laya B, Martin H, Philip G. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 933-940
10. Luis OC, Samuel JM, Rene D, Ghislain D, Jos V, Bernard S et al. Arterial Thrombosis, Intrauterine Death and "Lupus" Anticoagulant: Detyection of Immunoglobulin Interfering With Prostacyclin Formation. *Lancet* 1981; 31: 244-246
11. Robert LH, Jack BA, Dhruv K. Concurrent Lupus Anticoagulants and Prothrombin Deficiency due to Phenytoin Use. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 719-722.
12. Woodruff Emlen: Editorial - Antiphospholipid Antibodies: New complexities and new assays. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39(9): 1441-1443.
13. Robert A. S. Roubey: Immunology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39(9): 1444-1454.
14. Scott-Timperley L. J., Haire W. D.: Autoimmune Coagulation Disorders. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23(2): 411-423.

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

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 - 1.º 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 exercem 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 1.º 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 - 1.º 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 _____

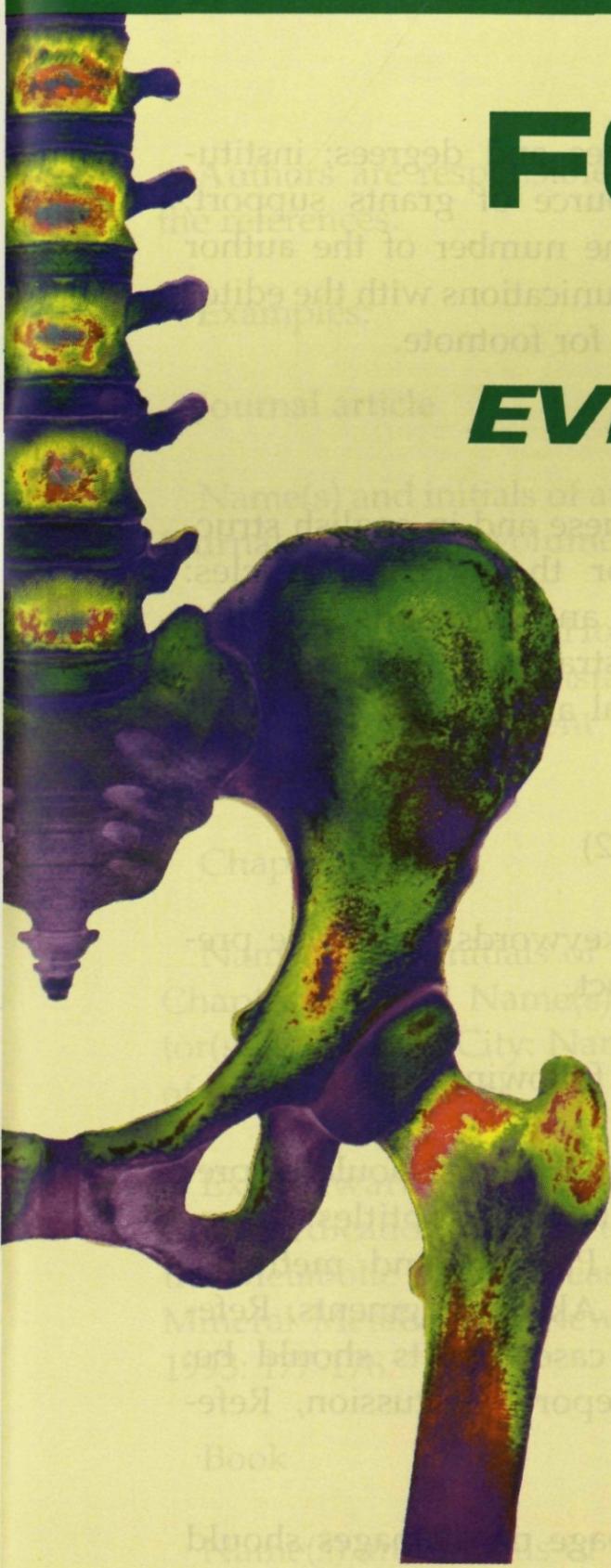
Nome (maiúsculas) _____

Assinatura

NOVA EVIDÊNCIA CLÍNICA

FOSAMAX

O poder de
EVITAR FRACTURAS



Anca¹
($p=0,047$)

51%

Vertebrais
múltiplas¹
(≥ 2) ($p<0,001$)

90%

NO TRATAMENTO DA
OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA



1 comprimido/dia



FOSAMAX

alendronato
de sódio

¹ Black DM et al for the Fracture Intervention Trial Research Group: Alendronate reduces the risk of fractures in women with existing vertebral fractures: Results of the Fracture Intervention Trial. Lancet. 348:1535-1541, 1996. Estudo duplamente cego, controlado com placebo, em 6459 mulheres pós-menopáusicas divididas em 2 grupos. O primeiro grupo incluiu 2027 mulheres com fracturas vertebrais prévias e DMO da anca $<0,68$ g/cm² determinadas por dexa, seguidas durante 3 anos. O objectivo do estudo foi o número de fracturas vertebrais e não vertebrais ocorridas durante o período do estudo. A dosagem de Fosamax foi de 10 mg/dia (inicialmente foi de 5 mg/dia durante os dois primeiros anos). As mulheres com ingestão insuficiente de cálcio (inferior a 1000 mg/dia) foram administrado suplemento de Ca e vitamina D. O 2.º braço do estudo (mulheres sem fracturas vertebrais prévias) encontra-se ainda em curso.

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. Hipercalcémia. 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. Hipercalcémia - 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\$

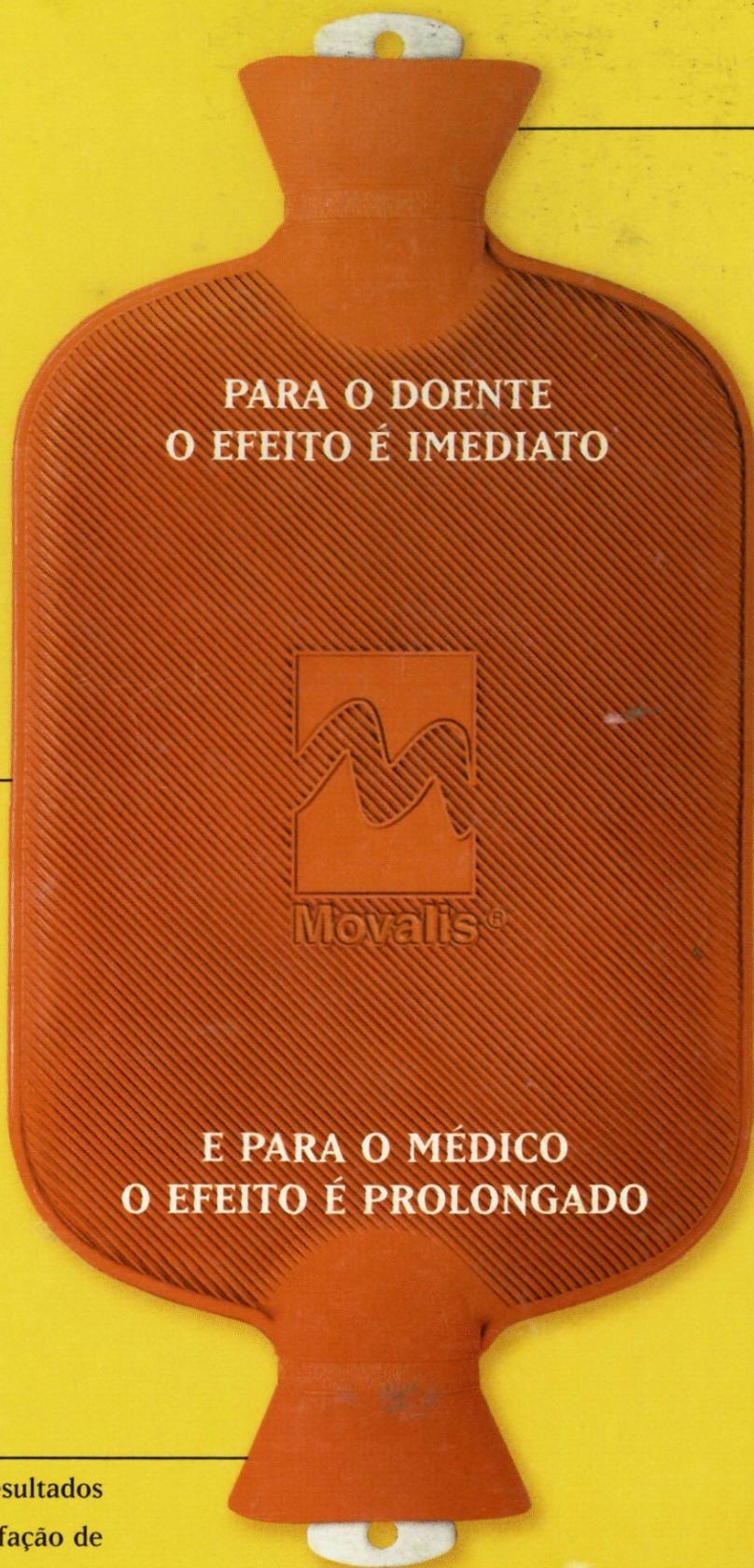
Byk Portugal, Lda - Av Infante Santo, 66 C - 1350 Lisboa • Contribuinte nº 502 801 204 Capital Social 50 000 000\$00 Conservatória do Registo Comercial de Lisboa nº 3059



Movalis®

meloxicam

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



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.

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



 **Boehringer
Ingelheim**

Movalis®
meloxicam

O anti-inflamatório
que actua no sítio certo.