

Vol. XXV
N.º 98 • Julho/Setembro 2000

acta
reumatológica
portuguesa

NOVO

salcat

200 U.I.



OSTEOPOROSE

Fixe o nome. Fixe o cálcio.

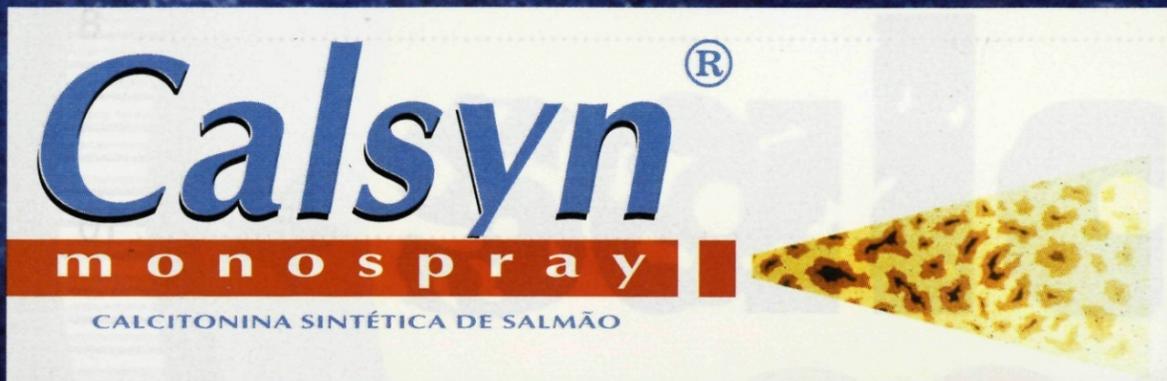
salcat Apresentações	P.V.P.	REGIME GERAL		REGIME ESPECIAL	
		ESTADO	UTENTE	ESTADO	UTENTE
SALCAT 100 U.I. 21 neb.	8221\$00	5755\$00	2466\$00	6988\$00	1233\$00
SALCAT 200 U.I. 14 neb.	8922\$00	6245\$00	2677\$00	7584\$00	1338\$00

SEARLE

Índice

• Editorial	
Domingos Araújo	8
• Editorial	
Alexandre Diniz (Dir. Geral de Saúde)	10
• Líderes de Opinião	
Como eu Trato a Artrite Psoriática	
Dafna Gladman	12
• Caso Clínico	
Síndrome de Churg-Strauss – Caso Clínico	
J. Namora, F. M. Pimentel Santos, T. Morais, D. Pascoalinho, W. Grunner e A. Carvalho	19
• Artigos de Revisão	
Osteoporose Masculina	
Thelma Larocca Skare	24
Osteoartrose – O que foi publicado em 1999?	
Paulo Clemente Coelho	30
• Reumatologia em Medicina Familiar	
Termalismo nas Doenças Reumáticas: Panaceia ou Placebo?	
Margarida Alexandre, Armando Malcata	44
• Cartas ao Editor	51
• Agenda Nacional	52
• Agenda Internacional	53
• Normas de Publicação	55

Aventis Pharma

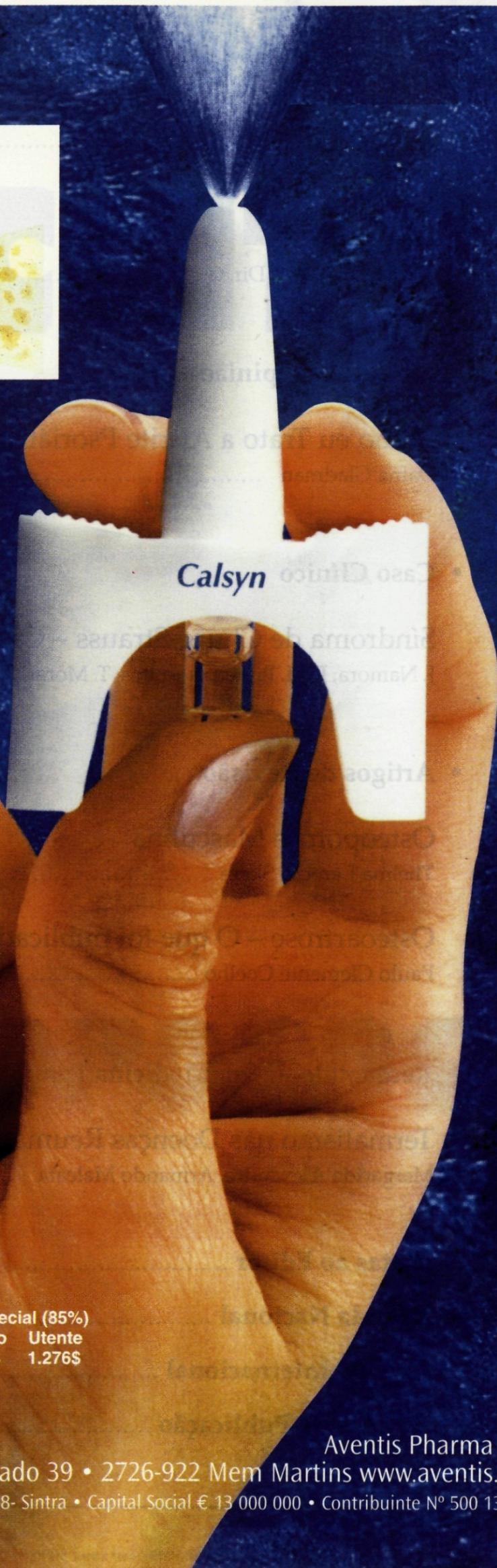


Comparticipado

70%

85%

14 MONODOSES



APRESENTAÇÕES E PREÇOS

CALSYN® monospray - 14 monodoses 100 UI	R. Geral (70%)		R. Especial (85%)	
	PVP	Estado Utente	Estado Utente	Estado Utente
	8.505\$	5.954\$ 2.551\$	7.229\$	1.276\$

Medicamento sujeito a receita médica • Informação detalhada disponível a pedido.

Aventis Pharma Lda.
Estrada Nacional 249, Km 15 • Apartado 39 • 2726-922 Mem Martins www.aventis.com
Sociedade Comercial por Quotas - C.R.C. Cascais N° 1438- Sintra • Capital Social € 13 000 000 • Contribuinte N° 500 134 960

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Conselho Editorial

Editor Chefe (Chief Editor)
Editores Associados (Associated Editors)

José António P. Silva
Fernando Saraiva
Iva de Brito
Luís Maurício
Manuela Costa
Maria do Carmo Afonso
Paulo Coelho

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Direcção

Presidente	Dr. Mário Rodrigues	Tesoureiro		Dr.ª Viviana Tavares
Vice-Presidente	Dr. A. Alves de Matos	Vogal Região Sul		Dr. José Bravo Pimentão
Vice-Presidente	Dr. A. Domingos Araújo	Centro		Dr. Paulo Reis
Sec. Geral	Dr. Augusto Faustino	Norte		Dr. Carlos Vaz
Sec. Adjunto	Prof. José António P. Silva	Ilhas		Vago

Mesa da Assembleia Geral

Presidente	Dr. J. A. Melo Gomes
Relator	Dr.ª Sara de Freitas
Relator	Dr. Rui André Santos

Conselho Fiscal

Presidente	Dr. Carlos Miranda Rosa
Relator	Dr.ª Maria do Carmo Afonso
Vogal	Dr. Paulo Coelho

Presidente Eleito

Dr. António Aroso Dias

Conselho Científico

ANATOMIA PATOLÓGICA
BIOQUÍMICA
CARDIOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA
GASTROENTEROLOGIA
HIDROLOGIA
IMUNOLOGIA
MED. FIS. REAB.
MEDICINA INTERNA
MEDICINA DO TRABALHO
NEUROCIRURGIA
OFTALMOLOGIA
ORTOPEDIA
PATOLOGIA CLÍNICA
PEDIATRIA
RADIOLOGIA
REUMATOLOGIA

Dr.ª Odete Almeida
Prof. Dr. J. Martins e Silva
Prof. Dr. Mário Lopes
Prof. Dr. Galvão Teles
Prof. Dr. Guilherme Peixe
Prof. Dr. Frederico Teixeira
Prof. Dr. Rui Victorino
Dr. Martins da Cunha
Dr. Monteiro Baptista
Dr. A. Meyrelles do Souto
Prof. Dr. António Trindade
Prof. Dr. Castanheira Diniz
Prof. Dr. Salis Amaral
Prof. Dr. Pinto de Barros
Dr.ª Maria José Vieira
Dr. J. Covas de Lima
Prof. Dr. A. Lopes Vaz

Edição e Propriedade: Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Redacção: Sociedade Portuguesa de Reumatologia - R. D. Estefânia, 177, 1.º D - 1000-154 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 e António Castro

Impressão e acabamento: GRAFISTAFF, S.L. - Avda. del Jarama, 24 - 28820 Coslada (Madrid)

Tiragem: 6 000 Exemplares

Preço de n.º Avulso: 500\$00 (\$10 USD); Anual (4 números): 2000\$00 (\$30 USD)

Coordenação
Editorial:



FARMAPRESS
EDIÇÕES, LDA.

Av. Almirante Reis, 219 - 3.º Dt.º 1000-049 Lisboa
Telef.: 21 849 89 55 • Fax: 21 849 44 05

Contents

- **Editorial**
Domingos Araújo..... 8
- **Editorial**
Alexandre Diniz (Dir. Geral de Saúde) 10
- **Opinion Leaders**
How I Treat Psoriatic Arthritis
Dafna Gladman 12

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. It may be severe in about 20% of the patients. Active disease at presentation is predictive of subsequent course. Although there is no known cure at present there are several medications that have helped both psoriasis and psoriatic arthritis. Further studies into the pathogenesis of psoriatic arthritis may reveal better therapeutic approaches which will present the morbidity and mortality associated with this condition.

- **Clinical Case**

Churg-Strauss Syndrome – A Clinical Case

J. Namora, F.M. Pimentel Santos, T. Morais, D. Pascoalinho, W. Grunner, A. Carvalho 19

ABSTRACT

The authors report a case of a 52-Year old woman admitted because of worsening of asthma and transient infiltrates on chest radiographs. Churg-Strauss syndrome was suspected because of marked peripheral eosinophilia and multiple mononeuropathy. It was first necessary to exclude other causes of eosinophilia before treatment. A brief review of causes of eosinophilia, namely of hypereosinophilic syndrome, eosinophilic pneumonia and Churg-Strauss syndrome is also made.

KEY WORDS: eosinophilia, asthma, Churg-Strauss syndrome.

- **Reviews**

Male Osteoporosis

Thelma Larocca Skare 24

ABSTRACT

Osteoporosis has been considered a disease of women, but the increase in age related fractures is apparent in men as well. Although the pathophysiologic basis of osteoporosis is similar in men and women, there are interesting differences that will be discussed in this article. Men have a bigger incidence of secondary osteoporosis specially those related with alcohol, smoking, hypogonadism, gastrectomy and corticosteroid use.

Treatment of male osteoporosis is poorly studied. Male hormones, calcitonin, bisphosphonates and fluorides are used.

KEY-WORDS: male osteoporosis, bone metabolism, treatment.



NOVO

VIOXXX[®]
(rofecoxibe, MSD)

Antes de prescrever por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento.



Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama (19) – P.O. Box 214 Porto Salvo – 2780-730 PAÇO DE ARCOS

[†] Marca registada MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
Reservados todos os direitos.

09-01 VOX 00-P-023-JA

Contents

Osteoarthritis – What has been published in 1999?

Paulo Clemente Coelho 30

• **Reumatology in Family Medicine**

Spa Treatment for Rheumatic Diseases: Panacea or Placebo?

Margarida Alexandre, Armando Malcata 44

SUMMARY:

The therapeutic use of thermal waters dates back since many centuries. The twentieth century has assisted to a revolution in Medicine (mainly related with the new therapeutic agents available), but Spa therapy still has a role as a coadjuvant therapy of different diseases. There are in Portugal many Spa resorts, and many different thermal waters. We present the results of different studies on the use of thermal water in some of the most common rheumatologic conditions.

• Letters to the Editor	51
• National Agenda	52
• International Agenda	53
• Instructions to Authors	59



EVISTA[®]
raloxifeno

A MULHER
NÃO TEM IDADE,
TEM FUTURO !

Já participado



A Reumatologia e os Cuidados Primários de Saúde

As afecções do aparelho locomotor (doenças reumáticas/reumatismos) constituem a mais frequente causa de doença no ser humano e são o principal motivo de dor e incapacidade física.

Cerca de 1/3 da população adulta portuguesa padece de problemas osteoarticulares e em 20% dos casos, esse problema é considerado pelo doente como um problema de saúde importante.

No Reino Unido, num estudo realizado em 1975, verificou-se que um em cada cinco doentes da lista dos médicos de família queixar-se-à anualmente de problemas músculo-esqueléticos. A incidência da globalidade da patologia do aparelho locomotor parece estável e encontrar-se entre os 10 - 15% o que significará que, em média, um médico de clínica geral, com uma lista de 2500 utentes, observará cerca de 250 a 375 novos doentes por ano com uma manifestação reumática.

A prevalência das doenças reumáticas na população em geral é, como se referiu, enorme, ocupando o primeiro lugar na prevalência das doenças crónicas. No presente e num futuro próximo a maioria dos doentes com queixas osteoarticulares tem o primeiro contacto com o seu médico de família, pelo que se deverá enquadrar no âmbito da formação destes profissionais a prevenção, diagnóstico e tratamento de muitas destas afecções.

As doenças reumáticas inflamatórias crónicas (artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas) as conectivites (lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia,...) são responsáveis frequentemente por incapacidade física permanente e mesmo por diminuição da esperança de vida. No entanto, são a patologia degenerativa e as afecções envolvendo as partes moles periarticulares que apresentam maior prevalência e que não raramente exigem da parte do médico uma atitude clínica adequada e imediata. Por exemplo, uma epitrocleíte, um ombro doloroso, a agudização de uma gonartrose, um lumbago agudo são situações frequentes na prática clínica diária que exigem uma atitude imediata seja ela o aconselhamento de repouso, a prescrição de um anal-

gésico ou de anti-inflamatório, ou mesmo a execução de uma infiltração periarticular, que não se compadecem com a espera de várias semanas ou meses pela consulta de um especialista hospitalar.

A reumatologia é a especialidade que desde há mais de 20 anos se dedica ao estudo das doenças músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos na qual se inclui a prevenção, diagnóstico, tratamento e a reabilitação destas patologias e também a liderança e a responsabilidade de orientação da saúde pública na área das doenças músculo-esqueléticas não traumáticas.

Os reumatologistas são, pois, os médicos que ao longo de cinco anos de especialidade se diferenciaram para melhor e com maior eficiência trataram os doentes reumáticos competindo-lhes, ainda, a responsabilidade da colaboração e de treino contínuo dos profissionais de saúde dos cuidados primários.

Face ao problema da elevada prevalência das afecções osteoarticulares na população em geral e da insuficiente preparação de grande parte dos médicos de família sobre estas patologias aos quais cabe em primeira linha o seu tratamento, parece urgente atentar na tomada de medidas correctoras e que deverão processar-se a vários níveis.

A nível pré-graduado o ensino da Reumatologia deverá, obrigatoriamente, fazer parte do currículo do ensino médico e, efectuar-se em todas as Faculdades de Medicina. A aprendizagem deverá assentar fundamentalmente na aquisição, não apenas de conhecimentos teóricos mas, sobretudo, em ensinamentos práticos e de perícia clínica, necessários a uma correcta avaliação do doente na prática clínica diária, com base numa apresentação integrada com outras especialidades e visando a resolução de casos problemas. Por outro lado, tendo em conta que o mau funcionamento do aparelho locomotor é comum e factor na limitação de uma vida de relacionamento activa, dever-se-à pugnar para que a execução de testes de avaliação da função locomotora façam parte do exame médico de rotina.

O internato complementar de Clínica Geral não contempla de uma forma obrigatória a formação básica na área da Reumatologia, realidade dificilmente aceitável em face da enorme importância económica e social das doenças reumáticas no âmbito de actuação da Medicina Geral e Familiar.

O exame clínico osteoarticular é uma peça fundamental para o diagnóstico correcto das afecções do aparelho locomotor. Se não se adquirir uma razoável experiência na execução deste exame clínico quer durante o ensino médico quer no período da formação do especialista de clínica geral poderemos ser confrontados com diagnósticos errados ou tardios e de um tratamento menos adequado destas situações. A familiaridade com a semiologia reumatológica constitui, desde logo, uma condição indispensável à construção de uma linguagem comum que suporte uma eficaz colaboração entre estes Médicos e os Reumatologistas. Investigação realizada no nosso país demonstra que maioria dos especialistas de Clínica Geral reconhece ser muito deficiente o seu domínio desta semiologia.

Compete aos Colégios de Especialidade de Clínica Geral e de Reumatologia a discussão desta problemática e da eventual inclusão no currículo da especialidade de Clínica Geral da indispensável formação básica nas patologias do aparelho locomotor.

A articulação entre os cuidados primários é não só importante como prioritária para uma cabal resposta na prestação de cuidados de saúde no âmbito das afecções reumáticas.

Algumas patologias reumáticas como p. ex. a artrite reumatóide, cuja prevalência rondará os 0.8-1.0% da população e que exigem estratégias terapêuticas diferenciadas com fármacos modificadores da doença, com necessidade de acompanhamento estreito da sua eficácia e toxicidade, deverão permanecer nas consultas especializadas hospitalares pois só aqui se adquirirá experiência suficiente para um tratamento de sucesso. No entanto, o seu diagnóstico precoce e referência para início atempado de terapêuticas modificadoras da doença, são hoje reconhecidos como condições fundamentais para um prognóstico favorável da artrite reumatóide. Caso contrário assistiremos ao desenvolvimento de lesões graves, não raramente irreversíveis que contribuirão para a incapacidade precoce destes doentes.

Pelo contrário, situações de alta prevalência como a osteoartrite com quadros clínicos de severidade muito variável e os reumatismos periarticulares ou das partes moles, exigindo frequentemente atitudes terapêuticas simples mas imediatas justificarão sempre uma procura

significativa de consultas a nível dos cuidados primários.

Numa e noutra situação a colaboração estreita entre o médico de família e o reumatologista é essencial para a melhoria da qualidade de vida dos doentes. Esta colaboração deverá começar pelo conhecimento mútuo entre ambos os especialistas na sua área de influência, isto é, os médicos dos cuidados primários e os reumatologistas do hospital de referência deverão conhecer-se e manter elos de comunicação fácil (telefone, fax, e-mail,...). Esta comunicação deverá levar ao reconhecimento das carências de formação na área do aparelho locomotor e à elaboração consensual de programas de educação médica contínua de acordo com as necessidades identificadas e que levarão certamente, não só à melhoria do diagnóstico e tratamento destas patologias, como a um fortalecimento da articulação entre os cuidados primários e os cuidados diferenciados.

Os reumatologistas hospitalares deverão programar as suas actividades de forma a permitir o envio de uma equipa (que poderia também incluir médico fisiatra e enfermeira de reabilitação) aos Centros de Saúde para participarem na apresentação e discussão de casos problema, incluindo interrogatório e exame objectivo. Os programas de formação contínua partilhados entre o especialista e o médico de família poderiam ser avaliados para se aquilatar dos progressos obtidos na aquisição dos conhecimentos e saber se tal se traduziu numa melhoria dos diagnósticos e das terapêuticas.

A articulação entre os cuidados de saúde primários e diferenciados no âmbito da Reumatologia deverá permitir a realização de um número maior de diagnósticos correctos e atempados, a melhoria dos resultados terapêuticos com uma maior satisfação dos doentes, redução das incapacidades temporárias e permanentes, uma utilização mais judiciosa dos meios complementares de diagnóstico e de terapêutica, culminando numa redução dos custos económicos e uma melhor utilização dos recursos.

*Dr. Domingos Araújo
Chefe de Serviço de Reumatologia
Presidente do Conselho de Administração
Hospital Conde de Bertiandos
Ponte de Lima*

“A Década do Osso e da Articulação: 2000 ~ 2010”

com o Alto Patrocínio das Nações Unidas e Organização Mundial da Saúde

29 de Abril de 2000

Em nome de Sua Excelência o Senhor Secretário de Estado da Saúde, que por motivos inadiáveis de agenda não pode hoje estar aqui presente, como gostaria, e em meu nome pessoal, como responsável pela área de doenças crónicas da Direcção-Geral da Saúde, cumprimento todos os participantes neste Seminário sobre “A patologia osteoarticular em Portugal - situação actual e perspectiva futura”, nas pessoas dos Senhores Presidentes da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, da Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia e da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação.

Se é verdade que o aumento da esperança de vida é um objectivo apreciável e louvável em si mesmo, também é verdade que a qualidade de vida humana é, pelo menos, tão importante como a quantidade de tempo que se vive. As sociedades não têm, portanto, o dever de se preocupar apenas com o aumento da sua esperança de vida, mas, sobretudo, com o aumento da sua esperança de saúde.

Existe uma diferença fundamental entre as doenças infecciosas e as doenças crónicas. As histórias da medicina e da saúde pública demonstram que as doenças infecciosas podem curar-se, uma vez destruído, ou eliminado, o agente infeccioso que as causa, enquanto as doenças crónicas não transmissíveis, salvo raras excepções, não são fáceis de curar. Esta dura realidade significa a exigência de uma resposta realista perante estas doenças, que passa pela concentração de esforços em prevenir o seu início prematuro, em atrasar, ou evi-

tar, as suas complicações e em criar redes sociais de apoio ao sofrimento e às incapacidades por elas causadas.

O espectacular aumento da esperança de vida, associado às profundas alterações dos estilos de vida, ocasionarão, nas próximas décadas, epidemias mundiais de doenças crónicas, as quais farão aumentar, de forma não negligenciável, as incapacidades e o sofrimento humano. Entre estas, encontram-se as doenças do aparelho locomotor.

Estas doenças, também chamadas, frequentemente, de doenças reumatismais crónicas, compreendem cerca de duas centenas de entidades diferentes, que afectam as articulações, os ossos, os tecidos moles e os músculos. No seu conjunto, representam uma importante causa de dor aguda e crónica e de incapacidades potencialmente invalidantes, sendo a primeira causa de incapacidade transitória e permanente para o trabalho, com sofrimento individual e elevados encargos familiares e sociais, merecendo a osteoartrose e a osteoporose, pela sua elevada prevalência, uma atenção especial.

A violência, nas suas mais variadas formas, aumentou de forma impressionante, nas últimas décadas, em todo o mundo. Os indicadores estatísticos mundiais fazem-nos pensar num número de vítimas equiparável ao de um grande conflito bélico. No entanto, não se tratam apenas de baixas em campo de batalha, mas, também, no local de trabalho, na estrada, ou em casa.

Os acidentes, expressão quotidiana da violência, sejam eles de trabalho, de viação, ou domésticos, devem merecer, também, uma atenção e actuação especiais, uma vez que, associados directa ou indirectamente às doenças crónicas, são, eles próprios, causa de incapacidades evitáveis, que mobilizam, em conjunto com as doenças osteoarticulares, meios importantes de reabilitação e eventual reintegração.

Um grupo de médicos suecos, da Universidade de Lund, lançou em 1996 a ideia de dedicar a década de 2000 a 2010 às doenças dos ossos e das articulações, com o objectivo principal de contribuir para a melhoria da

qualidade de vida das pessoas que, em todo o mundo, sofrem de doenças músculo-esqueléticas. A ideia colheu internacionalmente inúmeros apoios, incluindo o patrocínio, em 1998, da Organização Mundial da Saúde, tendo sido escolhidas, como principais áreas de intervenção, as doenças articulares, as dores lombares, a osteoporose e os traumatismos graves dos membros, causados por acidentes.

Calcula-se que, daqui a cinquenta anos, o número de pessoas no mundo, com mais de 65 anos, aumente cinco vezes. Isto significa, por exemplo, que o número de fracturas do colo do fémur aumentará, neste grupo etário, na mesma proporção, assim como as necessidades de resposta dos serviços de saúde e de carácter social, para o seu tratamento, recuperação, reabilitação e reintegração na vida diária. Se outros argumentos não bastassem, este seria, sem dúvida, suficiente para justificar uma campanha global, de nível mundial, como a que, através da Organização das Nações Unidas e na pessoa do seu Secretário-Geral, Senhor Kofi Annan, declara a década de 2000 a 2010, como dedicada à prevenção e tratamento das doenças músculo-esqueléticas, para as quais existem meios efectivos de tratamento, nem sempre utilizados, e à promoção de uma aliança global, com a preocupação e o apoio do Banco Mundial, para combater, em todo o mundo, os problemas económicos da saúde.

Consciente de que nenhum país, ou organização, pode enfrentar isoladamente um problema com tão grandes repercussões humanas, económicas e sociais, Portugal não pôde deixar de se associar ao lançamento oficial da Década do Osso e da Articulação que, no dia 13 de

Janeiro de 2000, se realizou, em Genebra, na sede da Organização Mundial da Saúde.

Proclamada oficialmente esta primeira década do novo milénio, como dedicada à prevenção e tratamento das doenças do aparelho locomotor, incumbiu-me o Senhor Secretário de Estado da Saúde de lhe transmitir as conclusões deste debate, certamente expressão do sentir e reflexão das sociedades científicas e associações aqui representadas, para que, em espírito de adesão a este movimento de solidariedade internacional, se possa, de forma conjugada e através do estabelecimento de parcerias, incentivar a sociedade portuguesa em geral, os serviços de saúde, os seus profissionais, as associações de doentes, os profissionais da educação e a comunicação social e, assim, lançar iniciativas, multidisciplinares e inter-institucionais, que promovam tanto a investigação, como a prevenção e o tratamento destas doenças, de forma a ser possível reduzir as incapacidades por elas causadas e melhorar a qualidade de vida de uma percentagem significativa da população portuguesa, que delas sofre ou que terá fortes probabilidades de, nos próximos anos, delas vir a sofrer.

*Alexandre Diniz
Chefe de Divisão de Doenças Genéticas,
Crónicas e Geriátricas**

* Discurso proferido na sessão científica promovida pela Comissão Portuguesa da Década do Osso e da Articulação, no âmbito da feira *MÉDICA Lisboa*.

How I Treat Psoriatic Arthritis

Dafna D. Gladman, MD, FRCPC, Professor of Medicine, University of Toronto, Director, Psoriatic Arthritis Program, University Health Network, and Deputy Director, Centre for Prognosis Studies in The Rheumatic Diseases, The Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. It may be severe in about 20% of the patients. Active disease at presentation is predictive of subsequent course. Although there is no known cure at present there are several medications that have helped both psoriasis and psoriatic arthritis. Further studies into the pathogenesis of psoriatic arthritis may reveal better therapeutic approaches which will present the morbidity and mortality associated with this condition.

Psoriatic Arthritis: The Clinical Entity

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis associated with psoriasis.¹ Although there are no uniformly accepted criteria for the diagnosis or classification of psoriatic arthritis, the clinical descriptions of Wright and colleagues² allow the identification of patients with this condition. It has been defined as an inflammatory arthritis associated with psoriasis. Several investigators have reported on large series of patients with psoriatic arthritis and confirm that the recognition of psoriatic arthritis and its clinical patterns is possible.³ Based on these descriptions, it is now clear that PsA may present in one of 5 clinical patterns:

1. A distal arthritis, affecting the distal interphalangeal joints. Any number of joints may be affected, in either a symmetric or an asymmetric distribution. This form is often associated with nail lesions adjacent to the affected distal joint. While distal joint involvement occurs in about 53% of

patients with PsA, there is some controversy in the literature regarding the occurrence of isolated distal joint involvement with some authors not finding it and others describing it in about 12% of the patients.

2. An oligoarthritis, affecting less than 5 joints. Any joint may be affected. This pattern is often asymmetric and may affect small or large joints. Oligoarthritis was originally described as the commonest pattern in patients with PsA. However, with follow-up it seems that patients accrue more joints and develop a polyarthritis. About 20% of patients who present to clinic after an average of 5 years from diagnosis will have an oligoarthritis.
3. A polyarthritis, affecting 5 or more joints has been described in a minority of patients at onset. However, with time, more joints become involved such that after 5 years at least 40% of the patients would have polyarticular involvement. Any joint may be affected, and distal joints may be involved. The larger the number of joints involved the higher the likelihood that the distribution will be symmetrical. This form may be indistinguishable from

Correspondence:

Dr. Dafna D. Gladman, Centre for Prognosis Studies in The Rheumatic Diseases, Rheumatic Disease Unit, The Toronto Hospital, Western Division, 399 Bathurst St., Room MP1-318, Toronto, Ontario, Canada M5T 2S8
Telephone: 416-603-5753 - Fax: 416-603-9387.

rheumatoid arthritis, except that patients with PsA are seronegative for rheumatoid factor, and many patients will have an associated spinal involvement.

4. Arthritis Mutilans is a severely destructive form of arthritis associated with psoriasis. This form involves primarily the hands and feet, with telescoping fingers and toes reflecting from the pencil-in-cup radiological change that results from the lysis of the joint. Alternatively, the joints may become totally ankylosed and non-functional.
5. Spondyloarthropathy affects some 40% of patients with psoriatic arthritis, but occurs in isolation in only 2-4%. The spondyloarthropathy of PsA is generally less severe than that of ankylosing spondylitis.⁴

While it may be easy to identify the clinical pattern in an individual patient at presentation, over time the patterns are less distinct since patients may evolve from one pattern to another.⁵ For example, as noted above patients may accrue joint involvement with time such that oligoarthritis may become polyarthritis, and patients with distal joint disease may develop arthritis in proximal joints. Moreover, the spondyloarthropathy in PsA presents late and is often asymptomatic until limitation of movement occurs thus patients may not be aware of spinal disease, and unless radiographs are taken, neither is the physician. A recent multi-centre study of PsA in the US highlighted the fact that a larger number of patients had sacroiliitis than is generally perceived.⁶ A study from Spain suggested that only 2 categories be included in the description of patients with PsA, namely, axial disease and peripheral disease.⁷ Although the study included only 73 patients such that there were not enough patients to fit the categories proposed by earlier investigators, the idea that the patterns change over time is re-emphasized. Thus the classification of PsA requires modification.

PsA affects men and women with similar frequency. Disease onset is usually in the 4th decade although it may begin in childhood, and

late onset disease has been recognized. It has been said that PsA affects individuals with severe psoriasis. However, the fact that arthritis precedes the development of the psoriasis in about 15% of patients in most series negates this notion.⁵ Patients with early onset of psoriasis tend to have family history of psoriasis, and tend to have less actively inflamed and damaged joints at presentation with their PsA.⁸ On the other hand, PsA has a more severe onset and course in those who develop disease over the age of 60 compared to younger patients⁹ and it usually follows the development of psoriasis, although in about 15-20% of cases the arthritis precedes the onset of the skin disease.

Over the past 4 decades since the description of PsA as a distinct entity several features have been identified that are important in the management of patients with this disease. First, patients with PsA demonstrate less tenderness both over the affected joints and fibromyalgia tender points than patients with rheumatoid arthritis.¹⁰ Therefore, their disease often goes unnoticed and they present with deformities early. This might have been the reason that PsA was considered to be a mild disease until we noted that almost 20% of the patients had significant disability and damage.¹¹ More recently others have noted that PsA may be more severe than originally thought.^{12,13,14,15} Moreover, with the description of longitudinal follow-up of patients with PsA in a standardized manner it has become clear that the disease progresses over time. We noted that patients observed over 10 years had a marked increase in the number of deformed joints.⁵ We also documented that patients who demonstrate disease progression, measured by the number of joints that are clinically deformed, have 5 or more effused joints at presentation to Clinic, and are likely to have received disease modifying drugs.¹⁶ The number of actively inflamed joints continues to be a factor in further progression of damage throughout patient follow-up, suggesting that these patients need close monitoring throughout their follow-up.¹⁷ Patients who demonstrate progression of damage are more likely to carry the HLA antigens HLA-B27 with HLA-DR7,

HLA-B39, or HLA-DQw3 in the absence of HLA-DR7,¹⁸ and less likely to have HLA-B22.¹⁹ The HLA markers appear stronger than the clinical markers in predicting progression. Furthermore, patients with PsA are at an increased risk for death compared to the general population.²⁰ While the causes of death are similar to those of the general population, disease severity at presentation, manifested by a high number of actively inflamed and radiologically-damaged joints, and a high medication level, is associated with mortality risk.²¹

PsA patients report significantly higher levels of disabilities and pain than apparently healthy controls.^{22,23} It is important to note that PsA patients' satisfaction with health is not dependent on clinical features alone, and factors other than the disease process need to be considered when treating these patients.²⁴

Does knowledge of pathogenic mechanisms help?

The cause of psoriatic arthritis remains unknown, but genetic, environmental and immunological factors are thought to play a role in its pathogenesis. It has long been known that psoriasis "runs in families". Moll and Wright performed a detailed family investigation of 88 probands with PsA and 20 probands with psoriasis and other forms of arthritis.²⁵ They demonstrated that relatives of patients with PsA had an almost 50 times risk of developing PsA than the general population. Since then it has become clear that alleles of the HLA locus on chromosome 6p are markers for PsA.²⁶ Recent genome scans suggest that there may be other important loci, at least for psoriasis.^{27,28,29} Patients with family history of PsA present for medical attention earlier and with a milder disease than PsA patients without a family history of either psoriasis or PsA.⁸

The environmental factors considered important in PsA include infections, particularly with streptococcus, but also viruses, particularly HIV.³⁰ These of course would be important in developing therapeutic approaches. So far, however, there is nothing conclusive, and

antibiotics have not worked well. Trauma may play a role,³¹ but most likely through its effect on the immune response, and therefore may not be therapeutically helpful.

Immunological abnormalities are clearly present in PsA.^{32,33} These are important as they do provide a therapeutic rationale. The inflammatory nature of the skin and joint lesions in psoriatic arthritis is demonstrated by synovial lining cell hyperplasia and mononuclear infiltration, resembling the histopathological changes in RA.³⁴ However, there is less synovial lining hyperplasia, fewer macrophages and greater vascularity in PsA as compared to RA synovium. The cytokine profile in PsA reflects a complex interplay between T cells and monocyte/macrophages. The presence of Th1 cytokines (TNF-alpha, IL-1b and IL-10) in PsA was higher than a group of RA patients suggesting that these two disorders may result from a different underlying mechanism.³⁵ Several studies have shown a significant reduction in the number and percentage of CD4⁺ T cells in the peripheral blood, whereas they are found throughout the skin lesions and synovium. Dendritic cells have been found in the synovial fluid of patients with psoriatic arthritis and are reactive in the mixed leukocyte reaction;³⁶ the inference is that the dendritic cells present an unknown antigen to CD4⁺ cells within the joints and the skin of patients with psoriatic arthritis, leading to T cell activation.³⁷ Fibroblasts from the skin and synovia of patients with psoriatic arthritis have an increased proliferative activity and the capability to secrete increased amounts of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and platelet derived growth factors.^{38,39} Several studies suggest that cytokines secreted from activated T cells and other mononuclear proinflammatory cells induce proliferation and activation of synovial and epidermal fibroblasts. Psoriatic plaques in skin have increased levels of leukotriene B₄.⁴⁰ Injections of leukotriene B₄ cause intraepidermal microabscesses, suggesting a role for this compound in the development of psoriasis.⁴¹

Changes in these immunological features may help control the disease process in PsA.

Approach to the management of PsA

1. Making the diagnosis

There are no diagnostic criteria for psoriatic arthritis.¹ Nonetheless, the diagnosis can be made when an inflammatory arthritis occurs in a patient with psoriasis. When an inflammatory arthritis develops in a patient with known psoriasis the diagnosis is easier. Particularly if there is distal joint disease, an asymmetric distribution, or an associated inflammatory back disease. However, even in a patient without known psoriasis the diagnosis may be suspected if the above features are noted. The presence of erythema or a purplish discoloration over the affected joints is typical for seronegative disease, especially psoriatic arthritis and is a helpful hint for the correct diagnosis. When these features are present, one needs to search for the skin lesions, which may be hidden in the scalp, gluteal cleft, umbilical areas or the ears.

2. Evaluation of disease activity and damage

Once the diagnosis is made, it is important to evaluate the degree of inflammation and resultant damage. The degree of inflammation and damage are predictors for subsequent damage, and even increased mortality risk in patients with PsA. Assessing the degree of inflammation is crucial to evaluate response to therapy. Although there are no acceptable response rules for PsA as there are for RA, a reduction in the number of actively inflamed joints is a prerequisite for improvement in the Clinic. We have found that the ACR joint count works well in PsA as it does in RA.⁴² However, one must remember that patients with PsA may not be as tender, and a slightly higher pressure may be required to elicit joint pain. Moreover, the effusions in patients with PsA are often tight, and their demonstration is not as easy as it is with the "juicy" effusions of RA. The evaluation of damage is necessary to assure that one does not consider potentially toxic medications to treat joints that have already sustained damage and demonstrate no clinical activity. This assess-

ment has also been shown to be reliable in our PsA Clinic.⁴² In addition, radiological evaluation is appropriate to assess how many of the joint actually demonstrate damage that has not become clinically apparent. If a patient with a short history of arthritis demonstrates erosions on radiographs, that suggests that the disease is quite aggressive and requires appropriate aggressive therapy. Radiographs may be assessed using a standardized technique such as the modified Steinbrocker, which is easy, and be done quickly during a Clinic visit. This technique has also been validated in our PsA Clinic.⁴³ An ESR is likely helpful as well, since it has been shown to be predictive of both progression of clinical damage and mortality. We also record the extent and severity of psoriasis using the PASI score⁴⁴ at each visit, to assess whether the medications we use help, or aggravate the skin.

3. What is the treatment?

The goal of treatment is control of inflammation which will hopefully lead to control of symptoms, and prevention of deformities and damage, so that the patient may continue to lead active and productive life.

Patient Education

Having made the diagnosis and assessed the patient, management begins with patient education. It is important to explain to the patient that he/she suffers from an inflammatory arthritis, that the treatment is aimed at controlling inflammation and therefore medications need to be taken regularly. The role of daily stresses on exacerbations of both skin and joint disease is reviewed. The need to treat both skin and joint manifestations of the disease is also discussed, although a relationship between skin and joint disease is noted in only a third of the patients. These topics often need to be repeated during follow-up. We have a hand-out we give to the patients at their scheduled appointments regarding these issues. The actual therapeutic approach is then tailored to the individual patient.

Mild skin and joint disease:

A patient who has mild disease, with minimal skin lesions and mild arthritis without deformities, is treated with topical ointments for the skin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the joints.

Topical skin medications: Coal tar, most often given topically, in shampoo, or in the form of anthralin paste in concentration of 0.05 to 0.08 percent. These preparations cause staining of skin and clothing and have a strong odor. Long acting corticosteroid creams, such as betamethasone valerate (0.1 percent), fluocinolone acetonide (0.025 percent) and clobetasol propionate (0.05 percent) are used routinely. Care should be taken with prolonged use of corticosteroids, and long acting corticosteroid creams should not be applied to the face, since they cause skin atrophy.

Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs:

Although there are no specific randomized controlled trials of NSAIDs in PsA a number of medications have been used. We tend to use enteric-coated acetyl-salicylic-acid, ibuprofen, naproxen or diclofenac for polyarticular disease, and for patients who complain of pain. For patients with oligoarticular disease, tenosynovitis and those with spondyloarthropathies, we tend to use indomethacin or tolmetin. While there is no scientific proof to support this approach, it seems to be empirically correct. However, since patients vary both in their response to and tolerance of different NSAIDs, this sequence is often changed. Moreover, for individuals who clearly express aversion to taking pills, we tend to choose those NSAIDs which can be given once daily, such as the slow release forms of the above mentioned drugs, or ketoprofen, feldene or mobiflex. All these medications need to be prescribed in the appropriate anti-inflammatory therapeutic doses. We have recently tried the COX-2 selective inhibitor celecoxib at a dose of 400 mg per day. Although it has less gastrointestinal toxicity, it does not appear to have a better anti-inflammatory profile than any of the other NSAIDs. It should also be noted that some patients' psoriasis is actually aggravated by the NSAIDs and a

change of product may be required if this happens.⁴⁵

Intra-articular injections: Intra-articular corticosteroid injections may be used for individual joints at any time in the course of PsA. In psoriatic arthritis the inflammation is intense and deformity can ensue rapidly. Our patients are educated to call immediately when a red hot joint appears, and to present themselves for joint injections. Although some people feel that intra-articular steroids are not as effective in seronegative disease as they are in rheumatoid arthritis, this has not been our experience. We have been able to control severe inflammation and prevent damage in joints which we injected early (as judged by what happened to other joints in the same individual). This applies to both large and small joints in this disease. Joint injections may be used as an adjunct to systemic therapy as well, at any point in the disease, provided the joint is not completely destroyed.

Mild skin but moderate to severe joint disease

In a patient with mild psoriasis, but more active and severe arthritis, second line medications should be used. It seems that in the past, because PsA was thought to be a benign disease physicians may have avoided the use of disease modifying drugs early. Recent studies suggest, however, that these drugs should be introduced early if damage is to be prevented.³⁰ A number of medications may be used in this type of patient, including antimalarials, sulphasalazine, methotrexate, gold and azathioprine. If the patient demonstrates a spondyloarthropathy, I would tend to choose sulphasalazine first, since it may control the spinal disease, whereas the other medications have not been shown to be as effective for spinal involvement. Evidence for the efficacy of these medications in PsA is not abundant. We found that antimalarials were effective in reducing the actively inflamed joint count in patients with PsA, but were not statistically better than NSAIDs alone.⁴⁶ On the other hand, previous concerns about the exacerbation of psoriasis were not

confirmed. Sulfasalazine has been shown to modestly improve PsA in randomized controlled trials.^{47,48,49,50,51} However, in our PsA Clinic we found that it was not well tolerated, with 44% of patients discontinuing its use because of side-effects, and it did not prevent damage after 2 years.⁵² Methotrexate was demonstrated to be effective in the initial study using parental administration.⁵³ However, more recent studies showed only marginal benefit, and a long-term follow-up demonstrated that it did not prevent damage.⁵⁴ Azathioprine has not been studied extensively. There is a small randomized controlled trial which was published only in abstract form.⁵⁵ A recent study of azathioprine from our centre has not shown it to be superior to other drugs in the management of PsA.⁵⁶ A meta-analysis performed on drugs used in PsA highlighted the lack of evidence that the drugs we use are effective. Part of the problem is that there are not enough trials in this disease to base evidence on.

Moderate to severe skin disease

In a patient who has severe psoriasis, even if the arthritis is not that severe, I tend to start with methotrexate, since it has been shown to be effective for both components of the disease. If the methotrexate is not tolerated, then I switch to either sulphasalazine (provided there is no history of sulphur allergy) or azathioprine. If the methotrexate is tolerated, but not completely effective, I add either an antimalarial or sulphasalazine. In patients with severe psoriasis and mild arthritis I have used PUVA (Psoralen with UV-A light) which works well for the skin, and has worked well for the joints, particularly in patients with severe skin disease and peripheral arthritis.⁵⁷

I reserve the use of cyclosporin A and retinoic acid analogues for patients with severe psoriasis and arthritis who either refuse to take methotrexate, or are unable to tolerate it. While both drugs have been shown to work in psoriatic arthritis,^{58,59} they are more toxic than the others and need to be used with caution.

We are awaiting new therapies for psoriatic arthritis. The use of leflunamide is promising,⁶⁰ as is the effect of biologic therapy such as enbrel.⁶¹

REFERENCES

- Gladman DD: Psoriatic Arthritis. In Classification and Assessment of Rheumatic Disease: Part 1. Edited by Silman AJ and Symmons DPM. Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research. Baillière's Tindall, London, 1995;9:319-329.
- Wright, V. and Moll, J.M.H. (eds.) (1976). Psoriatic arthritis. In Seronegative polyarthritis. North Holland Publishing Co., Amsterdam. Pp 169-223.
- Gladman DD: Psoriatic arthritis. Spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:829-884.
- Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT: Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Genetic and gender effects. Clin Invest Med 1993;16:1-7.
- Gladman DD: The natural history of psoriatic arthritis. In psoriatic arthritis. Edited by Wright and Helliwell. Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research. Baillière's Tindall London, 1994, pp 379-394.
- Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO: The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. Skeletal Radio 1999;28:196-201.
- Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E: Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. Rheumatology 1999;38:332-337.
- Rahman P, Gladman DD, Schentag CT: Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age of onset of psoriasis. Arthritis Rheum 1999;41:822-823.
- Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF: Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. Ann Rheum Dis 1999;58:226-229.
- Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe H: Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. J Rheumatol 1992;19:1115-1119.
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK: Psoriatic arthritis - clinical and laboratory analysis of 220 patients. Quart J Med 1987;62:127-141.
- Torre-Alonso JC, Rodrigues-Perez A, Arribas-Castrillom JM, et al: Psoriatic arthritis (PA): a clinical immunologic and radiological study. Brit J Rheumatol 1991;30:245-250.
- Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, et al: Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. Acta Derm Venereol 1994;186(suppl)69-.
- Veale D, Rogers S, Fitzgerald O: Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. Brit J Rheumatol 1994;33:133-138.
- Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al: Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. Brit J Rheumatol 1994;33:834-839.
- Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): multivariate relative risk model. J Rheumatol 1995;22:675-679.
- Gladman DD, Farewell VT: Progression in psoriatic arthritis: Role of time varying clinical indicators. J Rheumatol 1999;26:.
- Gladman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): multivariate relative risk model. Arthritis Rheum 1995;38:845-850.

19. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk K, Cook RJ: HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:730-733.
20. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long J, Farewell VT: Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single centre. I. Risk and Causes of Death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-1872.
21. Gladman DD, Farewell VT, Husted J, Wong K: Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single centre. II. Prognostic indicators for mortality. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-1110.
22. Husted J, Gladman DD, Long JA, et al: Validating the SF-36 health questionnaire in patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatology* 1997;24:511-517.
23. Husted JA, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VJ: Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis (PsA). *J Rheumatol* 1998;25: 2146-2155.
24. Long JA, Husted JA, Matthews DE, Gladman DD: Is patient satisfaction with health a distinct aspect of patient outcome? *J Rheumatol* (In press)
25. Moll JM, Wright V: Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1973;32:181-201.
26. Eastmond CJ: Genetics and HLA antigens. In Baillière's Clinical Rheumatology. Psoriatic Arthritis. Wright V, Helliwell P (eds) Bailliere's Tindall London, 1994;8:263-276.
27. Nair RP, Henseler T, Jenisch S et al: Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997;6:1349-1356.
28. Leder RO, Mansbridge JN, Hallmayer J, Hodge SE: Familial psoriasis and HLA-B: Unambiguous support for linkage in 97 published families. *Hum Hered* 1998;48:198-211.
29. Allen MH, Veal C, Faassen A, Powis SH, Vaughan RW, Trembath RC, Barker JNWN: A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999;353:1589-1590.
30. Bruce I, Gladman DD: Psoriatic arthritis: Recognition and management. *BioDrugs* 1998;9:271-278.
31. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:277.
32. Gladman DD: Toward unravelling the mystery of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:881-884.
33. Panayi G: Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994;8:419-427.
34. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al: Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:893-900.
35. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:8:1544-1552.
36. Stagg AJ, Harding B, Hughes RA, et al: The distribution and functional properties of dendritic cells in patients with seronegative arthritis. *Clin Exp Immunol* 84:66, 1991.
37. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, Fitzgerald O: Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:450-454.
38. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, et al: Fibroblast function in psoriatic arthritis. I: Alteration of cell kinetics and growth factor responses. *J Rheumatol* 1994;21:1502-1506.
39. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, et al: Fibroblast function in psoriatic arthritis. II: Increased expression of PDGF receptors and increased production of GF and cytokines. *J Rheumatol* 1994;21:1507.
40. Voorhees JJ: Leukotrienes and other lipoxigenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. *Arch Dermatol* 1983;119:541-547.
41. Brain S, Camp R, Dowd P, et al: The release of leukotriene B₄-like material in biologically active amounts from lesional skin of patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1984;83:70-.
42. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, Goodman R, Hamilton L, Langevitz P, Thorne JC: Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:62-64.
43. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D: Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Brit J Rheumatol* 1998;37:760-765.
44. Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, Finlay AY: Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol* 1989;125:235-240.
45. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM: Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1007-1022.
46. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT: Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1724-1726.
47. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb, R, Felix-Davies D, Bacon PA: Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1990;29:46-49.
48. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, et al: Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Brit J Rheumatol* 1993;32:923-925.
49. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo Repo, et al: Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-.
50. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: A double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22:894-.
51. Clegg, DO, Rada, DJ, Mejias, E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013-.
52. Rahman, P, Gladman, DD, Zhou, Y, Cook, RJ: The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol* 1998;25:1957-.
53. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ: Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-747.
54. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT: Longterm Methotrexate therapy in Psoriatic Arthritis: Clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol* 1995;22:241-245.
55. Levy JJ, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:116-117.
56. Lee JCT, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ: The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis (PsA). Submitted for publication
57. Perlman SG, Gerber LH, Roberts M, et al: Photochemotherapy and psoriatic arthritis: A prospective study. *Ann Intern Med* 1979;91:717-722.
58. Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al: Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:789-791.
59. Gupta AK, Matteson EI, Ellis CN, et al: Cyclosporin in the treatment of psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 1989;125:507-510.
60. Liang GC, Barr WG: Leflunomide in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(suppl 9):S223.
61. Mease P, Goffe B, Metz J, Vanderstoep A: Enbrel (Etanercept) in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999;42(suppl 9):S377.

Síndrome de Churg-Strauss – Caso Clínico

J. Namora¹, F.M. Pimentel Santos², T. Morais³, D. Pascoalinho⁴, W. Grunner¹, A. Carvalho⁵.
Serviço de Medicina e de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO)

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 52 anos internada por agravamento de asma brônquica e aparecimento de infiltrados pulmonares evanescentes na radiografia do tórax. A existência de acentuada eosinofilia e de mononeuropatia múltipla orientou para o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. Procedeu-se, no entanto, à exclusão de outras causas de hipereosinofilia antes do início da terapêutica. De forma circunstancial fazem uma breve revisão das causas de eosinofilia, com especial referência ao síndrome hipereosinofílico, às pneumonias que cursam com eosinofilia e ao síndrome de Churg-Strauss.

PALAVRAS-CHAVE: eosinofilia, asma, síndrome de Churg-Strauss.

INTRODUÇÃO

A presença de um elevado número de eosinófilos em circulação é uma situação bem conhecida e que, em regra, acompanha doenças alérgicas ou parasitárias. O nível de eosinófilos é então superior a 350/mm³, podendo, em casos de eosinofilia moderada, chegar a 500 a 1000/mm³. Quando este número se eleva a 1500 e a 3000/mm³ considera-se existir eosinofilia acentuada. A consciência de que uma elevação tão considerável e persistente de eosinófilos se acompanha de atingimento visceral, com complicações inerentes, existe já há bastante tempo. Em 1975, Chusid e col. definiram a síndrome hipereosinofílica, que se caracteriza por eosinofilia superior a 1500/mm³, persistindo durante mais de 6 meses, acompanhando-se de manifestações viscerais e sem etiologia conheci-

da.¹ Este último aspecto é muito complexo já que existe um número crescente de patologias identificadas que cursam com hipereosinofilias crónicas. Estão neste grupo as hipereosinofilias provocadas por fármacos (nitrofurantoina, ácido acetilsalicílico, sulfamidas, penicilinas, cefalosporinas, iodetos), por doenças alérgicas (asma brônquica, angioedema, febre dos fenos, eczema alérgico, doença do soro), por muitas parasitoses (áscaris lumbricoides, larva migrans, toxocara, cisticercose, equinococose, fascíola hepática, triquinose, strongiloidíase, filariase, shistosomíase, entre outras), dermatoses não alérgicas (penfigóide bolhoso, mastocitose sistémica, síndrome de Sezary, micose fungóide, foliculose linfóide), por doenças gastroenterológicas (doença de Crohn, doença de Whipple), por várias afecções hematológicas (doença de Hodgkin, linfomas T, síndrome de Wiskott-Aldrich), por neoplasias (brônquica, gástrica, uterina), por conectivites (artrite reumatóide), a fascíte eosinofílica ou síndrome de Schulman e o síndrome de Churg-Strauss.² Nos casos de etiologia não detectável e, perante os restantes critérios, admite-se a existência de síndrome hipereosinofílica. Esta entidade é rara e muito heterogénea, havendo muitos casos com características de doença atópica e outros com aspectos que sugerem doença mieloproliferativa, a qual

¹ Consultor em Medicina Interna do HGO

² Assistente de Reumatologia do HGO

³ Interna do Internato Complementar de Clínica Geral do Centro de Saúde de Venda Nova

⁴ Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do HGO

⁵ Director de Serviço Medicina do HGO

Autor responsável pela correspondência:

Fernando M. Pimentel dos Santos • Av. Dr. Fernando Leitão n.º 12, 4.º Dto Massamá 2745 Queluz • Tel. 214393312 ou 917305093

Os autores agradecem ao Professor Dr. Bigotte de Almeida toda a colaboração prestada no exame histológico das biópsias, bem como na cedência das respectivas imagens.

pode posteriormente evoluir para leucemia aguda. A clínica deste síndrome é variável, com aparecimento de sintomas gerais, sinais de lesão cardíaca (como nos casos de fibrose endomiocárdica), manifestações neurológicas (com atingimento do sistema nervoso central e periférico), lesões cutâneas (maculopapulas eritematosas e pruriginosas), frequente envolvimento pulmonar (com infiltrados pulmonares e, por vezes, embolias pulmonares), frequente atingimento hepático e ainda hematológico, digestivo, muscular e ocular. A evolução clínica é variável, bem como a resposta ao tratamento, embora haja habitualmente uma resposta favorável à corticoterapia.

É sabido que as chamadas pneumonias eosinofílicas, ou pneumonias com eosinofilia periférica, podem surgir associadas a parasitoses, podem ser induzidas por fármacos ou químicos, como a nitrofurantoina, surgir no contexto de asma brônquica (como a aspergilose broncopulmonar alérgica), acompanhar pneumonias de causa infecciosa, associar-se a reacções de hipersensibilidade e a anguites sistémicas (como a periarterite nodosa e a síndrome de Churg-Strauss), ou surgir sem causa aparente.^{1,3}

O caso que em seguida se apresenta é dominado pela existência de hipereosinofilia que surgiu numa doente que sofria de asma brônquica desde a juventude, mas com recente agravamento, e com infiltrados pulmonares evanescentes na radiografia do tórax.

Estes aspectos, associados à existência de mononeuropatia múltipla, orientaram para o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 52 anos, em período pós-menopausa, raça caucasiana, doméstica, foi internada por febre, astenia, toracalgia, pieira e parestesias dos membros inferiores. Estava assintomática até cerca de 10 meses antes, altura em que surgiram infecções respiratórias altas frequentes, de repetição, e, progressivamente, astenia e emagrecimento de cerca de 6 quilos. Oito meses mais tarde notou sensação de "picadas", e "adormecimento" dos pés e terço distal das pernas. Cerca de dez dias antes do internamento surgiu febre, tosse seca, pieira, toracalgia à direita e dispneia crescente, tendo sido medicada com eritromicina. Como as queixas se agravassem foi internada 4 dias depois. Negava artralhas, lesões cutâneas ou das mucosas,

fotosensibilidade, xerostomia, xeroftalmia, disfagia, alteração do trânsito gastro-intestinal, alterações das características das fezes, disúria, polaquiúria ou corrimento vaginal.

Nos antecedentes pessoais salientava-se asma brônquica desde a juventude, irregularmente controlada. Havia ainda estadia em África 16 anos antes. Negava tabagismo, contacto com pássaros ou outros factores epidemiológicos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Na avaliação inicial salientava-se bom estado geral, apirexia, TA 130/80 mmHg, pulso 88/mn, rítmico, ausência de adenopatias, a auscultação pulmonar revelava taquipneia, roncocalcões e sibilos dispersos, a auscultação cardíaca era normal, na palpação abdominal detectava-se hepatomegalia 3 cm indolor, de bordo rombo, não havia alterações dos membros e o exame neurológico sumário para além de alteração na sensibilidade táctil e álgica em meia baixa não revelava outras alterações.

A avaliação laboratorial à entrada apresentava valores de hemoglobina 11,9 gr/dl, hematócrito 36%, eritrócitos 4140000/mm³, leucócitos 14400/mm³, sendo a fórmula leucocitária 41% neutrófilos, 50% eosinófilos, 0% basófilos, 5% linfócitos e 4% monócitos; plaquetas 370000/mm³, glicémia 91 mg/dl, ureia 40 mg/dl, desidrogenase láctica 567 U/L, creatinofosfoquinase 12 U/L, velocidade de sedimentação 56 mm na 1.^a hora, proteína C reactiva 4 e o sedimento urinário não revelava alterações. A gasimetria arterial apresentava valores normais. O electrocardiograma era também normal e a radiografia do tórax revelava discreta hipotransparência heterogénea basal e perihilar, mais acentuada à direita (Fig. 1).

Perante os aspectos clínicos referidos, a existência de asma brônquica prévia, a hipereosinofilia periférica e os infiltrados pulmonares foram colocadas as hipóteses de diagnóstico seguintes: pneumonia atípica em doente com asma brônquica agudizada, aspergilose broncopulmonar alérgica, síndrome de Churg-Strauss.

Foi mantida a terapêutica com eritromicina e efectuada serologia para causas de pneumonia atípica, nomeadamente para *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Clamidia psitacci* e *pneumoniae* e *Coxiella burnetti*, sendo os respectivos resultados todos negativos. Foi excluída aspergilose broncopulmonar alérgica através do estudo do lavado broncoalveolar e pela serologia. A serologia para o VIH foi também negativa. Procedeu-se

igualmente à exclusão de eventual parasitose, através da pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes, e de estudos serológicos para *Leishmania*, *Toxocara*, *Larva migrans*, triquinose, equinococose, strongiloidíase, ascaridíase, entre outros, tendo estes exames sido negativos. A pesquisa de autoanticorpos, nomeadamente os ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP e ANCA, RA test, Waaler-Rose foi igualmente negativa. As imunoglobulinas e as fracções do complemento C3, C4 e CH50 apresentavam valores normais. Salienta-se que os valores de Ig E sérica eram normais.

Para avaliação da eventual repercussão sistémica da hipereosinofilia foram efectuados vários exames. O ecocardiograma modo M e bidimensional revelou discreta hipocontractilidade global do ventrículo esquerdo, que não estava dilatado, sem evidenciar outras alterações. A biópsia hepática detectou a presença de granulomas não caseosos com infiltrado eosinófilo. Dadas as queixas de parestesias e a objectivação de alteração da sensibilidade no exame neurológico, foi efectuado electromiograma, que revelou sinais sugestivos de mononeuropatia múltipla. Foi então efectuada biópsia de músculo e nervo que revelou degenerescência axonal, desmielinização secundária e vasculite com infiltrados mononuclear e eosinófilo, bem como granulomas com intenso infiltrado eosinófilo (Fig. 2, 3, 4). Estes aspectos, aliados à clínica de asma brônquica agravada, hipereosinofilia e infiltrados pulmonares transitórios levaram ao diagnóstico de angeíte granulomatosa alérgica ou síndrome de Churg-Strauss.

Foi então iniciada medicação com pred-

nisona 1 mg/kg/dia, tendo-se assistido a rápida melhoria clínica e laboratorial, salientando-se o desaparecimento da eosinofilia periférica. Constatou-se também rápida normalização da radiografia torácica, do ecocardiograma e do electromiograma. Paralelamente, e de forma preventiva, efectuou terapêutica anti-reabsortiva com alendronato de sódio 10mg/dia e suplementação cálcica 1000mg/dia. Seguida em consulta externa há cerca de 4 anos, a evolução tem sido favorável, com estabilização da dose de prednisona nos 15 mg diários. Reduções adicionais levavam a subida do valor dos eosinófilos e ao reaparecimento das parestesias.

DISCUSSÃO

Remonta a 1939 a descrição por Rackeman e Greene de casos de doentes com o diagnóstico de periarterite nodosa (PAN) em que coexistiam hipereosinofilia e manifestações pulmonares acentuadas. No entanto, só em 1951 foi pela primeira vez identificada uma nova entidade clínica por Churg e Strauss, a angeíte granulomatosa alérgica ou síndrome de Churg-Strauss (SCS). Os doentes com esta patologia apresentavam características clínicas e patológicas semelhantes à PAN, embora fosse evidente um envolvimento pulmonar mais acentuado e um envolvimento renal menos frequente e menos grave. Estabelecia-se também uma associação desta doença com a asma brônquica severa, com eosinofilia periférica e constatou-se existirem lesões típicas, nomeadamente vasculite necrosante, infiltrado eosinófilo e granulomas extravasculares.^{3,4}

A SCS é uma doença relativamente rara, com uma incidência ligeiramente maior no sexo masculino (1,3:1). A sua etiologia permanece desconhecida, embora pareçam estar envolvidos fenómenos de hipersensibilidade e alterações da imunidade com desregulação das células T. Foram descritos recentemente casos pontuais de SCS relacionados com fármacos, nomeadamente o modificador dos leucotrienos, utilizado no tratamento da asma brônquica, zafirlukast.^{5,6}

Patologicamente constata-se aspectos muito semelhantes à PAN embora na vasculite da SCS surja, frequentemente associada à já referida reacção granulomatosa dos tecidos e vasos, um infiltrado inflamatório com pre-



Fig. 1 - Radiografia do tórax revelando hipotransparência heterogénea difusa bilateral, mais acentuada na base pulmonar direita.

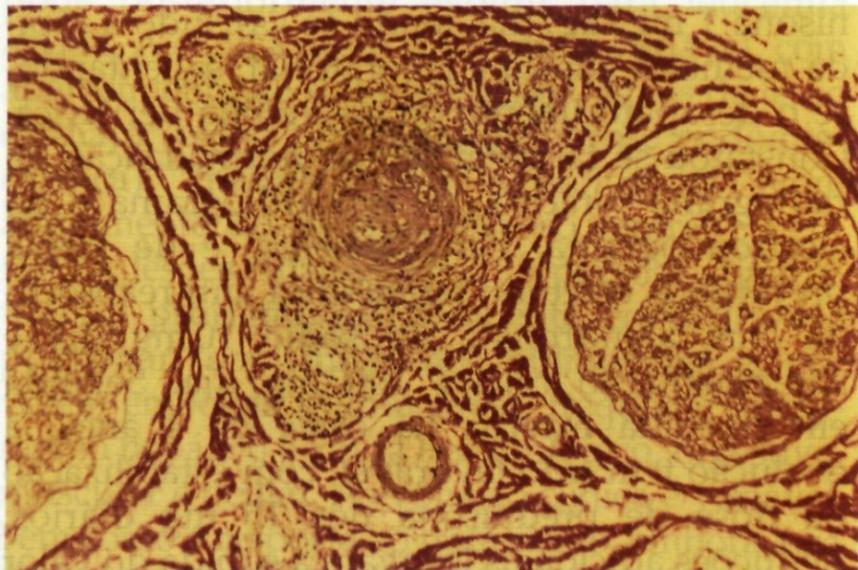


Fig. 2 - Secção transversal de tronco nervoso com 2 fascículos nervosos e vaso sanguíneo do epinervo com processo inflamatório intenso e obstrução do lúmen. (coloração Van-Gieson).

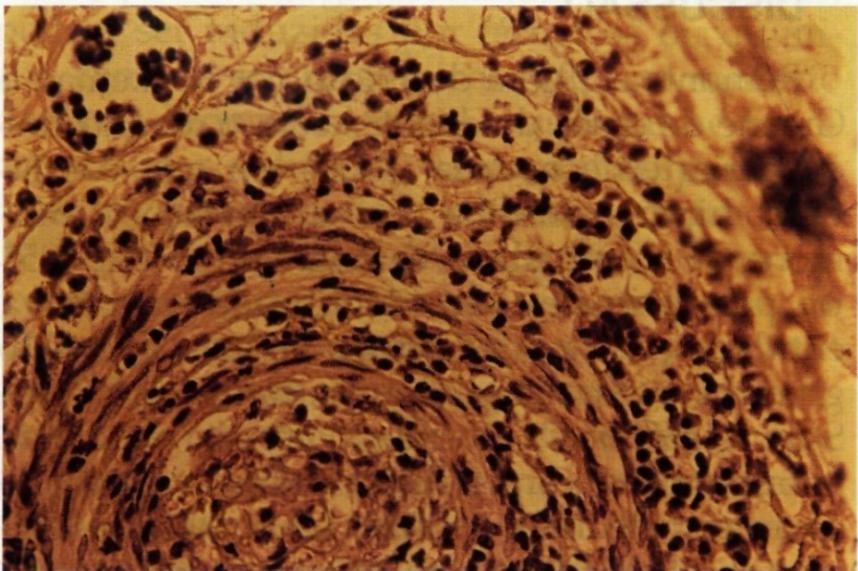


Fig. 3 - Vaso sanguíneo no endonervo com obstrução do lúmen por proliferação endotelial e infiltrado por polimorfonucleares eosinófilos e mononucleares. (coloração Van-Gieson).

domínio de eosinófilos. Todos estes aspectos coexistem com hipereosinofilia periférica. Por outro lado, o envolvimento pulmonar é muito mais importante e a lesão renal menos severa do que na PAN. Outros órgãos que são frequentemente envolvidos são o coração, o sistema nervoso periférico, o fígado e, mais raramente, o tubo digestivo.^{7,8}

A evolução clínica inclui frequentemente 3 fases: a primeira fase, fase prodrômica, em que surge uma doença atópica, como rinite ou asma brônquica, na idade adulta e sem antecedentes prévios de atopia, ou, caso estes existam, um acentuado agravamento da asma preexistente. Esta fase pode prolongar-se durante dez ou mais anos. A segunda fase caracteriza-se pelo aparecimento de eosinofilia periférica crescente e consequente lenta infiltração dos tecidos. Por último surge a terceira fase, ou fase sistémica,

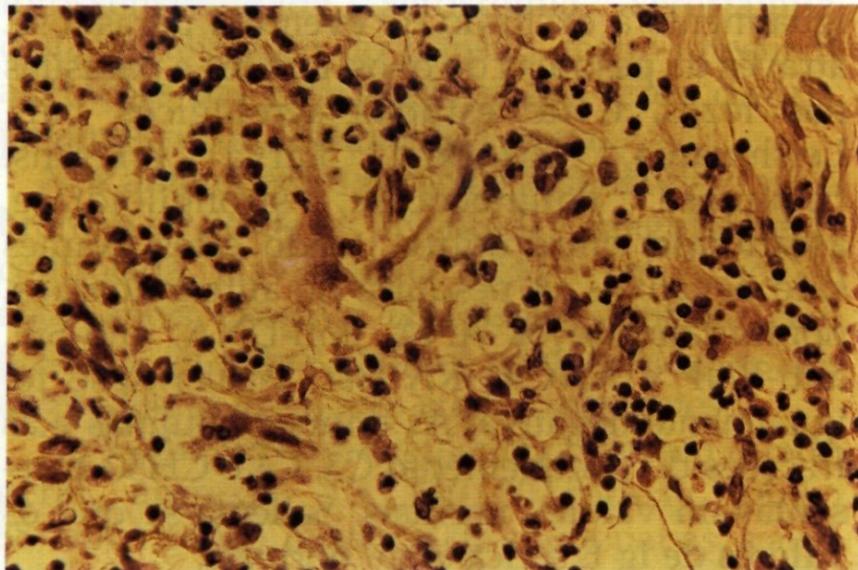


Fig. 4 - Grande ampliação de zona de granuloma no endonervo, com infiltrado de polimorfonucleares eosinófilos e mononucleares, bem como 2 células gigantes multinucleadas de corpo estranho. (coloração Van-Gieson).

com o aparecimento de febre, emagrecimento, infiltrados pulmonares evanescentes na radiografia torácica (por vezes mesmo pneumonias e nódulos pulmonares sem cavitação), frequentes manifestações cutâneas, como nódulos subcutâneos, petéquias, púrpura e enfartes cutâneos. Na maioria dos doentes surge mononeuropatia múltipla secundária ao envolvimento dos vasa nervorum. O envolvimento cardíaco pode levar a grave insuficiência cardíaca. Por vezes, em consequência do envolvimento vasculítico dos vasos do estômago e do intestino, surgem queixas abdominais, como diarreia sanguinolenta e, raramente, enfartes, ulcerações e perfurações intestinais. A doença renal é pouco frequente e, quando existe, não é muito grave. As queixas articulares são também pouco frequentes.^{3,4,7} Na doente cujo caso clínico foi apresentado, quer a clínica, quer as alterações laboratoriais e histológicas demonstraram que já se encontrava na terceira fase.

O achado laboratorial mais importante é a eosinofilia (com eosinófilos acima de 10000/mm³ em cerca de 80% dos casos), surgindo ainda anemia, elevação da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva. O factor reumatóide é, por vezes, positivo e, em alguns doentes, a IgE sérica está aumentada. Várias tentativas têm sido efectuadas para detectar marcadores desta doença. Os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) sendo habitualmente associados à granulomatose de Wegener (ANCA c), podem também se encontrar na poliangeite microscópica e na SCS.⁹ Segundo alguns autores os ANCA, na SCS, estariam relacionados com a fase activa da

doença, ao contrário dos anticorpos anti-célula endotelial (AECA), não relacionados com esta fase.¹⁰ Por outro lado estão a ser levados a cabo estudos, nomeadamente com os auto-anticorpos anti-proteinase 3 e anti-receptor solúvel da interleucina 2 (IL2) e com a proteína catiónica eosinófila (ECP), que traduzem respectivamente activação das células T e activação dos eosinófilos, os quais parecem apresentar títulos elevados na fase activa da SCS.¹⁰

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos. De acordo com o American College of Rheumatology (1990) existem 6 critérios para o diagnóstico de SCS: 1 – Asma; 2 – Eosinofilia no sangue periférico; 3 – Mononeuropatia múltipla ou polineuropatia; 4 – Infiltrados pulmonares transitórios ou migratórios na radiografia do tórax; 5 – Anomalias, nomeadamente de carácter inflamatório, dos seios perinasais; 6 – Acumulação de eosinófilos extravasculares (com existência de granulomas eosinófilos e vasculite necrosante). A coexistência de 4 ou mais destes critérios conferem uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7% para o diagnóstico de SCS.^{12,13} No caso clínico presente existiam 5 destes critérios, nomeadamente asma, hipereosinofilia periférica, mononeuropatia múltipla, infiltrados pulmonares transitórios e evidência de acumulação de eosinófilos nos tecidos (hepático, pulmonar, músculo e nervo). Os achados histológicos característicos desta doença estavam também presentes: granulomas extravasculares eosinófilos, vasculite necrosante de pequenos vasos e infiltrado eosinófilo extravascular.

O tratamento assenta basicamente no recurso à corticoterapia. É recomendada uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona durante longos períodos que podem ultrapassar os 12 meses. A redução deve ser lenta uma vez que pode complicar-se de recaídas da doença. A corticoterapia representa uma viragem na terapêutica destes doentes determinando uma melhoria franca no seu prognóstico. Antes dos corticóides a sobrevida era inferior a 25% aos 5 anos, ocorrendo a morte em regra devido ao envolvimento pulmonar e cardíaco; depois a sobrevida passou a ser superior a 50% aos 5 anos. De qualquer forma existem situações resistentes podendo então recorrer-se à ciclofosfamida, à azatioprina ou à ciclosporina.¹⁴ O alfa-interferon, que parece ter influência directa

na redução da taxa de eosinófilos e, como tal já tem sido utilizado em casos de síndrome hipereosinofílica, também já foi ensaiado com resultados positivos na SCS.^{15,16}

No presente caso clínico o início da corticoterapia foi protelado até terem sido excluídas as causas infecciosas, e prontamente instituída após confirmação do diagnóstico. Constatou-se uma boa resposta à terapêutica tendo sido possível a redução da prednisona até às 15 mg/dia, pelo que se optou pela manutenção deste tratamento sob vigilância periódica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – Guillevin L, Prin L, Blétry O. Syndrome hypereosinophilique. In *Maladies Systemiques*, Flammarion, 3e Edition 1993: 1041-1055.
- 2 – Barros A, José J, Freitas L, Caldeira Ferreira, Maul E, Drummond-Borges F. Eosinofilia de causa pouco comum. *Medicina Interna* 1995; 2(3): 172-176.
- 3 – Jarrouse B, Even P. Angeite granulomateuse allergique de Churg et Strauss, granulomatose de Wegener et vasculites pulmonaires apparentés. In *Maladies Systemiques*, Flammarion, 3e Edition 1993: 605-654.
- 4 – Adu D, Luqmani R-A, Bacon PA. Polyarteritis, Wegener granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. In *Oxford Textbook of Rheumatology*. Maddison-Isenberg, 1st Edition, 1993, 2 vol: 846-859.
- 5 – Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998; 114(1): 332-334.
- 6 – Holloway J, Ferriss J, Groff J, Craig TJ, Klinik M. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *J Am Osteopath Assoc* 1998; 98(5): 275-278.
- 7 – Valente RM, Halls S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitis and related disorders. In *Textbook of Rheumatology*, 5th Edition, 1997: 1079-1122.
- 8 – Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7(4): 238-258.
- 9 – Masi AT, Hinder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis-Rheum*. 1990; 33: 1094-1100.
- 10 – Branco-Ferreira M, Tomás E, Martins P, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG. Síndrome de Churg-Strauss- Breve revisão a propósito de um caso. *Medicina Interna* 1995; 2(2): 107-112.
- 11 – Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G et al. Diagnostic value of standardized assay for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA assay standardization. *Kidney-Int*. 1998; 53(3): 743-753.
- 12 – Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Haeluken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase antibodies. *J Intern Med*. 1998; 244(3): 209-216.
- 13 – Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, Klinenberg A, Reinhold-Keller E, Gross WL. Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis-Rheum*. 1998; 41(3): 445-452.
- 14 – Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, Natale L, Gasbani G, Maseri A. Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest* 1998 Nov; 114(5): 1484-1489.
- 15 – Mc Dermott EM, Powell RJ. Cyclosporin in the treatment of Churg-Strauss syndrome. *Ann-Rheum-Dis*. 1998; 57(4):258-259.
- 16 – Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann-Intern-Med*. 1998; 129(5): 370-374.

Osteoporose Masculina

Thelma Larocca Skare*

RESUMO

A osteoporose é encarada, frequentemente, como uma doença feminina. Entretanto, o aumento de fraturas relacionadas à idade também é aparente no homem e deve ser valorizado. Embora os processos fisiopatológicos da osteoporose masculina sejam semelhantes aos da feminina, algumas diferenças são discutidas no presente artigo. Os homens têm uma maior incidência de osteoporose secundária e, neles existe uma maior representatividade de determinados agentes causais tais como: fumo, álcool, hipogonadismo, gastrectomia, uso de corticóides etc.

O tratamento da osteoporose masculina está pouco estudado e os medicamentos utilizados são os hormônios masculinos, calcitonina, bisfosfonados e fluoretos.

PALAVRAS-CHAVE: osteoporose masculina, metabolismo ósseo, tratamento.

OSTEOPOROSE MASCULINA

Toda a vez que o tema da discussão é osteoporose todas as atenções convergem para esta doença na mulher. A osteoporose masculina é frequentemente relegada a um segundo plano senão totalmente ignorada. Entretanto, a pouca atenção dispensada a esta doença no homem, reflecte muito mais um desconhecimento geral sobre a realidade desta situação do que a sua pouca importância.

Veamos o que acontece com as fraturas osteoporóticas mais comuns. Acreditava-se, até há alguns anos atrás, que as fraturas vertebrais ocorressem numa proporção homem/mulher de 1/10.¹ Entretanto um estudo recente, feito em Rochester-Minnesota, analisando esse tipo de fratura em pessoas de 35-69 anos, demonstrou que para cada duas fraturas femininas existe uma masculina.¹ Estes últimos números

confirmam-se num outro estudo sueco que mostrou que pessoas acima de 80 anos têm uma alta prevalência de fraturas vertebrais, ocorrendo 7,1% em homens e 13,3% em mulheres.¹ Interessantemente, as fraturas vertebrais masculinas são predominantemente do tipo compressão anterior, ocorrendo uma taxa bem menor de fraturas por esmagamento (vértebras em bolacha) que são mais comuns na mulher.² A explicação para tal facto será discutida posteriormente.

No que se refere a fraturas de quadril, 1/3 delas acontecem no homem¹ agravadas pelo facto de que, no sexo masculino, elas têm uma maior mortalidade.¹ Um dado interessante é o obtido pela projecção de que, no ano de 2025, o número de fraturas de quadril no homem será igual ao número de fraturas de quadril no sexo feminino registrados em 1990, ou seja, de aproximadamente 12,8 milhões no mundo.¹

Através destes dados, pode-se perceber que a osteoporose masculina, embora menos evidente que a feminina, dificilmente deixa de ser um problema importante, merecendo, da parte do médico que maneja este tipo de problema,

* Prof.º Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina-Curitiba-Paraná-Brasil
Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR-Brasil

Endereço para correspondência
Rua João Alencar Guimarães, 796 • 80310-420-Curitiba-Paraná-Brasil
telefone :041- 274-1659 • e mail-nigus@uol.com.br

muito mais atenção do que vem recebendo na actualidade.

1. PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE O METABOLISMO ÓSSEO FEMININO E MASCULINO

De que maneira o processo fisiopatológico da osteoporose difere nos dois sexos? Existem pelo menos 5 pontos que merecem atenção.

1.a. Sobre a diferença sexual na massa óssea

Existe, no meio médico, a crença de que os homens atingem um maior pico de densidade óssea que a mulher. Estudos histomorfométricos, como os feitos por MOSEKILDE e MOSEKILDE (1990), têm demonstrado que esta crença é falsa.³ Homens e mulheres de 30 anos, pertencentes a uma população homogénea, têm a mesma densidade óssea.

Entretanto, quando se faz um estudo densitométrico, seja pela absorção de foton de emissão dupla (DPA) ou de RX de emissão dupla (DEXA), o resultado obtido para indivíduos do sexo masculino é frequentemente maior do que aquele obtido para os do sexo feminino.³ A causa deste "erro de leitura" está no facto de que o tamanho do osso masculino é maior. Os ossos masculinos são maiores porque o período de crescimento pré-puberal do homem é, pelo menos, 2 anos mais longo do que na mulher³ e também porque a duração do estirão do crescimento na adolescência é maior no homem.³

A densitometria feita pelo DPA ou pelo DEXA, ao dividir a massa óssea encontrada pela altura e largura do osso, faz a correcção do resultado obtido para estes dois parâmetros, não levando em conta a profundidade do osso. Pode-se dizer, portanto, que a medida assim feita sofre uma correcção de densidade para a área do osso estudado e não para o seu volume. Ora, como os ossos maiores também são mais profundos, o resultado assim obtido tende a ser falsamente elevado.

Todavia, se o homem não tem uma densidade óssea maior do que a da mulher, ele obtém vantagem pelo simples facto de possuir ossos maiores. O risco de fractura num osso tubular é inversamente proporcional ao seu

diâmetro. A amplificação desta vantagem torna-se óbvia quando se presta atenção ao facto de que esta é uma relação exponencial.³

Resumindo, pode-se afirmar que as densidades ósseas do homem e da mulher são iguais. No entanto, o homem tem uma massa óssea total maior do que a mulher, uma vez que os seus ossos são maiores e o maior diâmetro destes é um factor protector contra fracturas.

1.b. Sobre a diferença sexual de perda de massa óssea relacionada com a idade

Se, como já foi visto, o pico de densidade óssea é igual para homens e mulheres, o mesmo não acontece com a perda óssea relacionada com a idade. Como osso cortical e osso trabecular funcionam como compartimentos separados e com características próprias de remodelamento, torna-se importante analisar, de maneira separada, o que acontece com cada um deles.

A perda de osso cortical numa mulher é bem maior do que a do homem. Enquanto uma mulher perde em média 0,73% do osso cortical/ano, o homem perde apenas 0,17%/ano.³ Além disto, a maneira como esta perda óssea ocorre tende a favorecer o homem. Na mulher existe uma maior reabsorção endocortical e uma menor aposição óssea subperiosteal. No homem acontece exactamente o oposto. Como existe uma maior aposição óssea subperiosteal no homem, o diâmetro do osso masculino aumenta discretamente com a idade.^{1,2,3} Esta maior expansão periosteal do osso masculino está relacionado com o tipo de actividade física desenvolvida pelo homem.³ Ora, já foi comentado anteriormente que um maior diâmetro ósseo diminui o risco de fracturas. Embora este aumento de diâmetro do osso relacionado com a idade seja algo discreto, pode vir a ser significativo em determinados locais críticos, como por exemplo, o colo do fémur.⁴

A diferença no remodelamento ósseo cortical dos dois sexos explica também porque as mulheres fazem mais fracturas osteoporóticas de ossos tubulares, como é o caso da fractura de Colles.⁴ Além disto, o osso cortical contribui com 45 a 75% da resistência tensil de uma vértebra.⁵

Quanto ao osso trabecular, a perda óssea é quantitativamente a mesma nos dois sexos porém com importantes diferenças qualitativas.⁶ A perda óssea feminina é feita às custas de uma perda de continuidade nas trabéculas. A espessura de cada trabécula tende a manter-se normal ou, talvez, um pouco mais fina. No homem, as trabéculas tornam-se bastante afiladas mas tendem a conservar a sua arquitectura tridimensional, não existindo soluções de continuidade.⁶ A manutenção da arquitectura tridimensional trabecular intacta é importante para evitar fracturas compressivas, como as que acontecem nos corpos vertebrais.

Esta diferença sexual de perda óssea relacionada com a idade em osso trabecular parece dever-se às diferenças fisiopatológicas no processo osteoporótico. A determinação da espessura da trabécula é função do osteoblasto.⁶ Já, o aparecimento de cavidades de reabsorção devem-se a aumento de actividade osteoclástica, como a que é vista na osteoporose da mulher pós-menopausa.⁶

O facto de o homem manter uma quantidade maior de osso cortical que a mulher e preservar a sua arquitectura trabecular intacta, explica o facto de ele sofrer uma menor taxa de fracturas vertebrais por esmagamento, como já foi comentado anteriormente.

Resumindo, a mulher tem uma perda óssea cortical relacionada com a idade que é maior que a do homem. Tanto as perdas corticais quanto as trabeculares fazem-se da maneira qualitativamente diferente nos sexos. Uma maior aposição óssea subperiosteal e uma menor reabsorção cortical acontecem em osso cortical masculino. Com a idade, as trabéculas masculinas tendem a tornar-se mais finas do que as femininas, porém não sofrem a perda de continuidade vistas nestas últimas.

1.c. Sobre a perda óssea relacionada com a deficiência hormonal

Embora não existam dados para explicar a fisiopatologia da osteoporose relacionada com a idade no homem, está provado que existe uma relação entre o nível de andrógenos e massa óssea masculina de uma maneira análoga ao

que acontece com os hormónios femininos.^{7,8} Entretanto, no homem, não existe um equivalente à menopausa feminina acontecendo de maneira clara e perceptível. Apesar disto, sabe-se que, em homens idosos e saudáveis, existe uma diminuição de andrógenos circulantes^{9,10} causada não só pela redução do número de células de Leydig funcionantes³, mas, também, por alterações no eixo hipotálamo-hipofisário, o qual demonstra uma diminuição de produção do hormónio luteinizante (LH) em resposta aos hormónios hipotalâmicos.^{3,9}

Num estudo de *screening*, feito em homens aparentemente saudáveis e com mais de 50 anos, 48% dos participantes tinham níveis baixos de testosterona.³ Assim sendo, a deficiência hormonal masculina pode ser responsável, pelo menos parcialmente, pela perda óssea atribuída à idade. A diferença com o que acontece na mulher é que, no homem ela é menos demarcada, mais subtil e silenciosa.

A maneira como a deficiência hormonal masculina afecta a massa óssea não está bem esclarecida. Algumas teorias propostas são as seguintes:

- a testosterona transforma-se parcialmente em estrógenos e estes teriam efeito sobre a massa óssea.¹¹ O andrógeno, por si só, não parece ter efeito directo sobre a massa óssea.

Existe uma descrição bem ilustrativa deste facto, de um caso clínico de osteoporose masculina, onde o paciente, jovem, era portador de um defeito genético que levava à não formação de receptores celulares para estrógenos. Este paciente tinha osteoporose apesar de níveis normais de andrógenos circulantes¹²;

- existe uma relação entre níveis de testosterona, hormónio do crescimento (GH) e factor de crescimento semelhante a insulina-1 ou *insulin like growth factor-1* (ILGF-1).^{13,14} Indivíduos com níveis baixos de testosterona apresentam um declínio tanto de GH como de ILGF-1, cujos níveis aumentam com a reposição hormonal. ILGF-1 é uma citocina elaborada em resposta a vários estímulos e que, em tecido ósseo, tem um papel importante na regulação local do remodelamento. Ela aumenta o número e a actividade do osteoblasto.¹⁵

Com o balanço ósseo negativo trazido pela diminuição hormonal seria de se esperar que os níveis de paratormônio (PTH) estivessem diminuídos, num mecanismo compensatório. Entretanto, por causa da diminuição de absorção intestinal de cálcio que acontece com a idade, o PTH encontra-se paradoxalmente aumentado, incrementando a reabsorção e contribuindo para uma diminuição ainda maior da massa óssea.^{3,4}

1.d. Sobre a diferença de quedas entre os sexos

Os homens caem menos que as mulheres.^{3,4} Um questionário feito em 2.793 indivíduos mostrou que o número de quedas de pessoas acima de 65 anos era de 19% para o homem e de 34% para a mulher.³ Factores que contribuem para as quedas, tais como distúrbios de visão, de audição e de equilíbrio, uso de drogas psicotrópicas e hipotensoras, etc., são bem conhecidos e válidos para ambos os sexos. De que maneira eles podem actuar diferentemente nos dois sexos é assunto para ser estudado.

1.e. Sobre a diferença de sobrevida em ambos os sexos

As mulheres vivem mais do que os homens e, portanto, têm mais chance de desenvolver osteoporose significativa com fracturas.¹⁶

2. CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOPOROSE

Na tabela I, encontra-se a classificação tradicional de osteoporose.

Tabela I - Osteoporose Masculina

A. Osteoporose Senil	
B. Osteoporose Idiopática	(ou primária)
C. Osteoporose Secundária -	Uso de Corticóides
	Hipogonadismo
	Alcoolismo
	Tabagismo
	Desordens Gastrointestinais
	Hipercaleiúria
	Outras: hipertireoidismo, tumores, uso de heparina etc.

Ao contrário do que acontece na mulher, a maioria dos homens com osteoporose (de 55 a 78%)^{17,18} têm uma causa identificável para tal doença, Embora as causas de osteoporose secundária sejam comuns aos dois sexos, no homem existe uma maior representatividade de alguns factores causais, tais como uso de fumo e do álcool, uso de glicocorticóides, gastrectomia e hipogonadismo.

2.a. Acerca do uso de fumo e álcool e sua influência na massa óssea

O uso de álcool em doses acima de 60g/dia têm efeitos maléficos sobre a massa óssea, os quais são cumulativos.¹⁷ O álcool pode agir directamente diminuindo a função do osteoblasto^{2,18} mas pode promover, também, uma osteomalácia associada.¹⁹

A osteomalácia aparece por uma deficiência de absorção de vitamina D e cálcio associada a desnutrição, esteatorréia por insuficiência pancreática e pelo uso de antiácidos contendo alumínio.¹⁹

Além disto, pacientes alcoólatras têm hipogonadismo, secreção de PTH aumentada associada a ingestão aguda de álcool e, também, um aumento de glicocorticóides circulantes sendo, estes últimos, responsáveis pela chamada síndrome de pseudo Cushing do alcoólatra.¹⁹

SPENCER e col. (1986) notou que a ocorrência de osteoporose não está na dependência de uma cirrose associada embora a perda de massa óssea tenda a ser maior nos pacientes que tenham icterícia por tempo prolongado.¹⁹

Pacientes alcoólatras caem com mais facilidade e têm, portanto, uma maior chance de desenvolver fracturas osteoporóticas.

O tabagismo crónico também está associado a uma massa óssea menor^{20,21} embora, no homem, o mecanismo pelo qual isto acontece não está bem esclarecido. Um estudo feito em irmãos gémeos que diferiam nos hábitos de fumo mostrou uma correlação entre número de cigarros e rapidez de perda de massa óssea.²¹

2.b. Acerca da perda de massa óssea pós-gastrectomia

Como os pacientes do sexo masculino têm

mais úlcera péptica estão mais sujeitos a sofrer gastrectomia que as mulheres.² Indivíduos gastrectomizados têm diminuição de massa óssea^{22,23} e isto tem sido reproduzido em animais de experimentação.^{24,25}

Os mecanismos propostos são:

- diminuição de acidez gástrica, a qual seria responsável pela extracção de cálcio que estaria formando complexos com outros componentes da alimentação;²⁴
- falta de gastrina, que seria responsável pela libertação de um hormónio hipotético denominado de gastrocalcina que aumentaria a captação óssea do cálcio diminuindo os níveis séricos do mesmo.²⁴

Além disto, indivíduos submetidos a gastrectomia têm maior incidência de esteatorréia e superpopulação bacteriana, os quais, por sua vez, prejudicam a absorção de cálcio e vitamina D.²²

Interessantemente, um estudo com o uso crónico de bloqueador H₂, demonstrou que ele não está associado a osteoporose.²⁶

2.c. Acerca de osteoporose e hipercalcúria

Os homens têm uma maior incidência de hipercalcúria idiopática a qual pode fazer-se acompanhar de osteoporose e nefrolitíase.^{2,17} Pelo menos uma parte destes pacientes parece ser portadora de um distúrbio metabólico mais generalizado, que afecta o metabolismo ósseo de várias maneiras. Têm sido descritos casos de associação com acidose tubular renal,² redução no limiar de filtração renal de fosfatos¹⁷ e uma bomba de cálcio eritrocitária defeituosa.²⁷ Estes indivíduos parecem ser portadores de um defeito generalizado no transporte iónico celular.^{17,27}

2.d. Acerca da osteoporose relacionada ao uso de glicocorticóides

O uso de glicocorticóides é uma das causas mais comuns de osteoporose secundária tanto no homem como na mulher. A causa da osteoporose é multifactorial e existem excelentes revisões sobre o assunto.^{28,29,30} No homem, entretanto, o corticóide além dos efeitos já conhecidos sobre o metabolismo do cálcio^{29,30} e sobre osteoblastos^{28,29} tem um efeito supressor sobre os níveis de testosterona circulantes,^{18,28}

mediado tanto por uma acção na hipófise quanto por acção directa na função gonadal.¹⁸

Embora tenha sido apregoado que o deflazacorte é um corticóide com menos efeitos sobre a massa óssea², existe quem conteste tal facto.³¹

2.e. Acerca da osteoporose associada ao hipogonadismo

Hipogonadismo é uma das causas de osteoporose mais comuns no homem, sendo responsável por 30% delas.¹⁸ Entretanto deve-se notar que, muitas vezes, outros sintomas de hipogonadismo estão ausentes.¹⁸ STANLEY e col (1990), estudando homens idosos com hipogonadismo, verificou que tal deficiência hormonal não guarda relação com impotência sexual.³²

O hipogonadismo masculino pode estar associado a uma série de outras condições tais como hiperprolactinemia, Síndrome de Klinefelter, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, anorexia nervosa, hemocromatose, castração com medicamentos ou castração cirúrgica para tratamento de cancro da próstata, etc.^{2,18} Além disto, como já foi comentado anteriormente, a diminuição de função gonadal pode estar relacionada com a perda óssea atribuída à idade.^{1,2,3,7,23}

Muitos anos de deficiência de testosterona são necessários para produzir uma perda de massa óssea significativa; por outro lado, a sua reposição também leva um longo tempo para melhorar a massa óssea.²³

2.f. Acerca da osteoporose idiopática

Embora o termo idiopática pressuponha desconhecimento etiopatogénico da situação, e num subgrupo destes pacientes tem-se identificado um distúrbio nos níveis de ILGF-1.¹⁵ Nestes pacientes não existia evidência de deficiência de hormónio do crescimento.

Outra anormalidade, notada em alguns dos pacientes classificados como portadores da doença idiopática, é um aumento de libertação de IL-1 dos monócitos.¹⁸ A IL-1 é um estimulante potente de reabsorção óssea.¹⁸

2.g. Acerca da osteoporose senil

Os factores que influem no aparecimento da osteoporose senil são alterações no metabolis-

mo do cálcio (diminuição de absorção),² diminuição dos efeitos tróficos resultantes de actividade física^{2,33}, diminuição da massa muscular^{2,33} e diminuição da função gonadal.^{1,2,3}

3. TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE MASCULINA

São poucos os estudos dirigidos para o tratamento da osteoporose masculina. É importante instruir o paciente a evitar o uso do álcool e do fumo, executar um programa de exercícios e obter uma dieta balanceada, com suplemento de cálcio e vitamina D.

Como a maioria dos pacientes masculinos têm osteoporose secundária, sempre que for possível deve-se remover o agente causal. Indivíduos com níveis baixos de testosterona devem ser submetidos a tratamento com reposição. Tais pacientes devem ser submetidos, por períodos regulares, a exames da próstata porque existem estudos em animais que sugerem que o uso da testosterona pode promover o aparecimento de cancro neste local.¹⁸ Deve-se ter em mente, também, a potencial hepatotoxicidade deste grupo de medicamentos. O seu uso está associado a hepatite colestática, peliose hepática e hepatomas.⁵

Outras estratégias que podem ser adoptadas são o uso de calcitonina, bisfosfonados, fluoretos e, nos casos com hipercalcúria, os diuréticos tiazídicos.^{2,5} Tratamentos com GH e ILGF-1 têm sido propostos.¹⁸

BIBLIOGRAFIA

- Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995; 98 (S-2A):76S-88S.
- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 87-116.
- Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993;95(S-5 A):22S-28S.
- Orwoll ES, Bliziotis M. Heterogeneity in Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(3):671-689.
- Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in Men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine* 1990;69(3):137-152.
- Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987; 215:260-271.
- Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991;39(8):766-771.
- Urban RJ, Veldhuis JD, Blizzard RM, Dufau ML. Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. *J Clin Invest* 1988;81:1020-1029.
- Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research designs on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44(7):671-684.
- Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BEC. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol* 1995;42:141-146.
- Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):658-665.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061.
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1360-1367.
- Homes SJ, Shalet SM. Role of Growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass.(abstract) *Horm Res* 1996;45(1-2):86-93.
- Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992;232:59-64.
- Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995;123:452-460.
- Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:936-941.
- Peris P, Guañabens N. Male osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:357-364.
- Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indriksa M, Seitam A. Chronic alcoholism: Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80:393-397.
- Marie PJ, Vernejoul MC, Connes D, Hott M. Decrease DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J Clin Invest* 1991;88:1167-1172.
- Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston Jr C. Long term bone loss in men: Effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117:286-291.
- Liedman B, Bosaeus I, Mellström D, Lundell L. Osteoporosis after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1090-1095.
- Ybarra J, Ade R, Romeo JH. Osteoporosis in men: A review. *Nurs Clin North Am* 1996;31(4):805-813.
- Klinge B, Lehto-Axtelius D, Åkerman M, Håkanson R. Structure of calvaria after gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30:952-957.
- Maier GW, Kreis ME, Zittel TT, Becker HD. Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs. *Ann Surg* 1997;225(2):181-192.
- Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist (abstract) *Calcif Tissue Int* 1998; 62(4):283-285.
- Menkés CJ. Metabolic bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:355-356.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis; pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10): 3441-3447.
- Olbright T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment , with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med* 1993;234:237-244.
- Krosgaard MR, Thamsborg G, Lund B. Changes in bone mass during low dose corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica: a double blind prospective comparison between prednisolone and deflazacort. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:143-146.
- Koremann SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ et al. Secondary hypogonadism in older men; its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):963-969.
- Rudmann D, Drinka PJ, Wilson CR, Mattson DE, Scherman F, Cuisinier MC et al. Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol* 1994;40:653-661.

Osteoartrose – O que foi publicado em 1999?

Paulo Clemente Coelho*

INTRODUÇÃO

Uma das áreas de maior evolução no conhecimento reumatológico tem sido, nos últimos anos, a Osteoartrose (OA).

Novos conhecimentos fisiopatológicos têm emergido, abrindo a possibilidade de novas alternativas terapêuticas.

Dada a sua importante prevalência e morbidade, a OA é uma das doenças crônicas com maior impacto nos custos sócio-económicos, sendo esta importância universalmente reconhecida.

METODOLOGIA

Foi feita uma revisão dos artigos publicados versando o tema OA durante o ano de 1999, nas principais revistas internacionais da especialidade.

As publicações pesquisadas foram, por ordem alfabética:

- Annals Rheumatic Diseases
- Arthritis and Rheumatism
- Clinical Experimental Rheumatology
- Clinical Rheumatology
- Journal of Rheumatology
- Osteoarthritis and Cartilage
- Revue du Rhumatisme
- Rheumatic Disease Clinics of North America
- Rheumatology
- Seminars in Arthritis and Rheumatism

Para melhor sistematização, os dados obtidos foram agrupados nas seguintes rubricas:

- Epidemiologia e etiopatogenia
- Clínica, avaliação e seguimento
- Prevenção e tratamento

Em cada parágrafo serão salientadas as palavras-chave de cada assunto tratado, de forma a auxiliar uma eventual pesquisa sobre um tema específico.

EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

A **história da medicina** é curiosa e cheia de aspectos interessantes, a definição da OA como doença individualizada não foge a essa regra, no artigo referenciado, o autor faz uma revisão exaustiva da cronologia dos acontecimentos e descobertas científicas que levaram à definição de doença degenerativa articular e à **diferenciação da OA da artrite reumatóide**.¹

Usando as análises demográficas no Reino Unido e extrapolando os índices de **necessidade de artroplastia** na Suécia (país que recentemente introduziu directrizes para a indicação de artroplastia), os autores fazem uma previsão da necessidade de artroplastia da anca para os próximos 30 anos, concluindo que a necessidade deste procedimento **umentará cerca de 40%**.²

A avaliação das **articulações cricoarritenóideias** em cadáveres de indivíduos com mais de 40 anos de idade, revelou uma prevalência de alterações degenerativas de cerca de 50%. Podendo esta localização da doença originar **queixas vocais**.³

A importância das **consequências indivi-**

* Assistente Hospitalar de Reumatologia
Instituto Português de Reumatologia
Lisboa, Portugal

Rua da Beneficência, 7 1000 Lisboa
e-mail: paulojcoelho@mail.telepac.pt

duais e sociais da OA é relevante, estas devem ser medidas quer ao nível populacional, quer ao nível de cada doente especificamente, indo mais além do que as clássicas medições de gravidade de doença e de disfunção.⁴

Utilizando radiogramas realizados para clister opaco, foi avaliada a **prevalência de OA radiológica da anca** em indivíduos de ambos os sexos com idades superiores a 35 anos residentes na Islândia. Foi encontrada uma prevalência de 10,8% (12% no sexo masculino e 10% no feminino). Esta prevalência é cerca de cinco vezes mais elevada do que aquela que foi encontrada, usando um método semelhante, na escandinávia.⁵

Foi testada a **capacidade da cartilagem permanecer avascular** quando colocada num **ambiente angiogénico**, verificando que existe uma neoproliferação de vasos sanguíneos com alteração da matriz cartilaginosa, nomeadamente, com a deposição de colagénio tipo I e X.⁶

No **modelo ovino de OA sujeito a meniscectomia**, foi demonstrada uma tendência para o aparecimento de **OA femuro-tibial**, mas também de **alterações precoces na cartilagem articular da rótula**.⁷

Um estudo de investigadores japoneses demonstrou pela primeira vez a **presença de receptores para os estrogénios alfa e beta nos condrócitos**.⁸

Investigaram-se as **alterações da composição da matriz da cartilagem articular** utilizando um modelo animal (coelho) de OA do joelho. Verificou-se que na cartilagem artrósica o **colagénio tipo II** tem tendência a acumular-se nas camadas mais profundas da cartilagem, enquanto nas camadas mais superficiais se verificava um aumento da concentração do **colagénio tipo I**, da **fibronectina** e da **tenascina** (uma glicoproteína composta de seis unidades).⁹

Foi verificado um aumento da concentração do **colagénio tipo X** em meniscos humanos degenerados, à semelhança do já descrito no modelo animal.¹⁰

A análise das concentrações das **metaloproteinases** e dos seus inibidores em líquidos sinoviais de doentes artrósicos, correlacionadas

com o estadió da doença determinado por radiografia simples e ressonância nuclear magnética (RNM), verificou que existe uma ligação entre a degradação cartilaginosa e os níveis de inibidores das metaloproteinases.¹¹

A **mutação da Arginina/Cisteína no colagénio tipo II** provoca o aparecimento de OA precoce. Os autores estudaram a composição da cartilagem articular em 31 portadores desta mutação comparando com 16 indivíduos em que esta mutação não ocorria. Nos portadores da mutação verificou-se a existência de alterações macromoleculares da cartilagem, detectáveis por um aumento dos níveis séricos do queratano sulfato e da COMP (cartilage oligomeric matrix protein).¹²

Através da avaliação da cartilagem articular de indivíduos com idades entre 25 e 88 anos foi verificado um declínio na capacidade de **formação de proteoglicanos** com o aumento da idade.¹³

A **actividade catabólica enzimática** foi medida em amostras de cartilagem de doentes osteoartrosicos e de controles sem OA. Verificou-se que os condrócitos no contexto artrósico têm a capacidade de destruir a cartilagem através da expressão da **MMP-13** (metaloproteinase) e da actividade da **colagenase** do colagénio tipo II.¹⁴

Foi usada a **Espectroscopia por Ressonância Magnética** de alta resolução para estudar as **características bioquímicas do líquido sinovial** no modelo canino de OA do joelho, em que uma das articulações foi desinervada. Tendo sido verificado que nos joelhos não inervados surgiram alterações metabólicas compatíveis com uma aceleração do processo degenerativo. Esta evidência vem a favor do papel dos mecanismos neurogénicos na etiopatogenia da OA.¹⁵

Obtiveram-se 72 amostras de cartilagem articular de 29 doentes sujeitos a artroplastia do joelho e 5 amostras de cartilagem normal em indivíduos falecidos sem OA submetidos a autópsia. Verificou-se um aumento do **colagénio tipo VI** na cartilagem artrósica, pelo que esta alteração poderá ter um papel na evolução da doença artrósica.¹⁶

Vários estudos versaram o papel do **óxido nítrico** na OA.

Na **apoptose** de células meniscais de coelho com OA do joelho induzida, verificou-se que o óxido nítrico induzia a apoptose das células meniscais e favorecia a degradação do menisco.¹⁷ Outro estudo realizado em cultura de células sinoviais revelou o potencial do óxido nítrico na indução da **apoptose** dos sinoviócitos na OA. Neste estudo foi também observado um papel importante da **proteína p53** na capacidade de reparação da fragmentação do DNA no núcleo das células sinoviais e no controle da apoptose.¹⁸

A **cartilagem de doentes** com OA primária da anca foi avaliada quanto à concentração de óxido nítrico, verificando-se um aumento da concentração deste mediador, principalmente nas áreas mais degradadas.¹⁹

No modelo canino de OA foi avaliado o efeito da **inibição da sintetase do óxido nítrico** no metabolismo da cartilagem articular. Verificou-se uma diminuição significativa dos **mediadores do catabolismo da cartilagem articular**, nomeadamente, metaloproteinases, IL1, peroxinitrito e da expressão da ciclo-oxigenase 2.²⁰

Todos os conhecimentos obtidos sobre o papel do óxido nítrico na biologia da cartilagem articular e o seu papel na fisiopatologia da OA são analisados por M. Lotz num excelente **artigo de revisão**.²¹

Além do óxido nítrico também outros mediadores celulares têm sido alvo de investigação na OA.

Utilizando **condrócitos e sinoviócitos** de doentes com OA, foi demonstrado que na OA existe uma actividade aumentada da **enzima conversora da IL1**, o que pode ser um dos factores auxiliares da degradação da cartilagem.²²

Avaliando as concentrações plasmáticas das **metaloproteases** e do seu inibidor (**TIMP**), foi concluído que na OA generalizada existem níveis de **metaloprotease 3** significativamente superiores aos encontrados nos doentes com OA do joelho isolada, podendo este dado ser utilizado possivelmente como um **marcador de**

atingimento mais generalizado da doença artrósica.²³

Os autores investigaram a **concentração urinária** das fracções livres e dos peptídios **derivados da piridinolina**, verificando-se variações em relação ao **ambiente hormonal** (pré ou pós-menopausa), em relação ao **tipo de doença** (artrite reumatóide ou OA) e em relação ao **estádio evolutivo** da OA.²⁴

Cultivando condrócitos de doentes com OA, foi demonstrado que a produção da **colagenase tipo 3** depende do **estado fisiológico da célula**. O factor de crescimento TGF beta pode estar associada no doente artrósico à indução de colagenase tipo 3, e não à colagenase tipo 1.²⁵

Sabendo-se hoje que a OA é o resultado duma interacção entre, pelo menos, 3 tecidos do conjunto articular, cartilagem, sinovial e osso, é natural que uma das áreas de investigação seja o **osso subcondral**.

Com o objectivo de avaliar a participação dos **osteoblastos subcondrais** na Artrite Reumatóide, na OA e na fase pós-traumática, foi feita cultura in vitro destas células colhidas do osso subcondral de doentes portadores destas patologias. Verificou-se que as células em cultura tinham potencial de libertação de citocinas capazes de causar directa ou indirectamente o catabolismo ósseo e da cartilagem articular.²⁶

Os autores investigaram o papel do **IGF-1** (insulin-like growth factor 1) e do activador da uricase plasminogénio (**uPA**) no aparecimento de **esclerose subcondral**, através da observação de culturas de osteoblastos colhidos de doentes artrósicos e de indivíduos normais. Os resultados obtidos sugerem que nos osteoblastos de doentes artrósicos, o sistema da uPA/plasmina funciona normalmente, enquanto a IGF-1 inibe o retorno positivo da actividade deste sistema. Esta inibição pode contribuir para a esclerose subcondral encontrada na OA.²⁷

No modelo animal de OA, os autores demonstraram através da **densitometria** radiológica de dupla energia, que surgem **alterações precoces na densidade do osso subcondral** nas articulações afectadas (perda inicial seguida de aumento).²⁸

A concentração no **líquido sinovial** do sulfato de condroitina foi avaliada em doentes com OA das grandes articulações, na OA nodular das mãos e na OA associada a cristais de pirofosfato de cálcio. Foram encontrados valores mais elevados de **sulfato de condroitina** na OA das grandes articulações e na associada a cristais, em relação ao encontrado na OA das mãos, pelo que esta última poderá ter diferentes mecanismos etiopatogénicos.²⁹

Elevados níveis de **catepsina K** foram encontrados na **sinovial** de doentes com OA, levantando a hipótese desta enzima ser uma das principais responsáveis pelas alterações encontradas nestes doentes.³⁰

Analisando o **líquido sinovial** de doentes artrósicos, os autores demonstraram alterações nas concentrações dos **epítomos dos agrecanos**, sugerindo que a OA é uma doença em que existem alterações significativas da **remodelação da cartilagem articular**.³¹

Neste artigo de revisão é descrito o contributo da **análise bioquímica do líquido sinovial** para a avaliação da OA, salientando a sua complexidade e os seus possíveis benefícios.³²

A **cartilagem articular** reage a variados estímulos e agressões. Neste artigo, os autores fazem uma revisão das potencialidades de certos **marcadores serológicos de OA** para a avaliação da gravidade e progressão da doença.³³

É feita uma revisão do **papel dos cristais** para o aparecimento e agravamento da OA. Fazem-se também considerações quanto aos mecanismos de formação e activação dos cristais a nível articular.³⁴

Os **linfócitos** obtidos de doentes com OA e de indivíduos saudáveis foram colocados em contacto com a Proteína de Ligação à Cartilagem e com o sector G1 dos proteoglicanos. Verificou-se uma resposta proliferativa linfocitária nas células de doentes com OA, a qual era inibida pela presença de queratano sulfato. Assim, é sugerido que esta **reactividade imunitária** pode também estar envolvida na fisiopatologia da OA.³⁵

Foi avaliada através de RNM a **espessura da cartilagem articular** em joelhos de indivíduos de ambos os sexos. Os homens apresentavam

uma cartilagem articular mais espessa independentemente da massa corporal ou do tamanho ósseo.³⁶

Foi realizada uma **análise histológica** e por **RNM** em joelhos de cadáveres de indivíduos na sétima década de idade e sem patologia articular significativa. Verificou-se que as zonas mais profundas da cartilagem são heterogéneas, apresentando locais de alta densidade colagénica e de proteoglicanos, que poderão ter importância para a integridade e funcionamento da cartilagem articular.³⁷

O autor faz uma extensa revisão dos conhecimentos existentes acerca dos **nódulos de Heberden e de Bouchard** chamando a atenção para os seus possíveis mecanismos etiopatogénicos.³⁸

Os **factores de risco** que auxiliam o aparecimento da OA têm sido investigados, sendo alguns dos estudos divergentes entre si e sabendo-se que a contribuição de um determinado factor de risco para a OA é variável conforme a localização da doença.

A **obesidade** é um factor de risco para OA do joelho, levando à artroplastia, principalmente no sexo feminino, conforme concluiu um estudo realizado num grupo de 625 doentes com indicação para artroplastia do joelho. Neste grupo de doentes a **terapia hormonal de substituição** após os 50 anos aumentou o risco relativo desta localização da OA, enquanto o **tabagismo** diminuía esse risco.³⁹

Foram avaliados 715 pares de radiografias dos joelhos de mulheres inglesas, os quais foram analisados quanto à presença de osteófitos ou de diminuição da interlinha articular. A **obesidade** e a **idade** associaram-se a um aumento do risco de OA do joelho e a **terapia hormonal de substituição** revelou um papel protector.⁴⁰

Foi comparada a **estabilidade do joelho** em indivíduos jovens saudáveis, em idosos sem OA e em 164 doentes com OA do joelho. Foi encontrada uma maior laxidez em varu ou valgo nos doentes com OA, estando esta laxidez directamente relacionada com a intensidade da perda da cartilagem articular. A instabilidade e a alteração das forças exercidas sobre

o joelho artrósico podem contribuir para a progressão da doença.⁴¹

O autor descreve a possível relação entre a **disfunção muscular sensorio-motora**, a lesão articular e a incapacidade produzida pela OA, concluindo que um **programa de exercícios** dirigido a uma reabilitação motora poderá ter efeitos benéficos na evolução da doença.⁴²

A **propriocepção** é essencial para a estabilidade da articulação, neste artigo são descritas possíveis relações entre as alterações proprioceptivas e o surgimento de OA do joelho.⁴³

Foi avaliada, num estudo controlado, a **densidade óssea** e a **remodelação óssea** em doentes com OA e com osteoporose. No grupo com OA a densidade mineral óssea era superior à do grupo com osteoporose e igual ou superior à do grupo controle. O aumento da remodelação óssea só foi encontrado no grupo de doentes com OA.⁴⁴

O autor faz uma revisão do contributo dos estudos em gémeos mono e dizigóticos para a compreensão da distribuição articular da OA. Estes estudos revelaram que o **componente genético** é muito importante nesta doença, representando uma influência de 74% na discopatia degenerativa e de 65% na OA das mãos e dos joelhos.⁴⁵

A avaliação do padrão radiográfico de radiogramas efectuados em 1583 indivíduos dos quais 257 estavam geneticamente relacionados verificou-se que, no que diz respeito à OA das mãos e da coluna, existia uma elevada **susceptibilidade genética**.⁴⁶

Os autores fazem uma revisão exaustiva dos trabalhos publicados sobre a influência dos factores genéticos na OA, salientando que entre estes factores incluem-se as mutações genéticas do colagénio ou de outros componentes da cartilagem e factores de controle da cartilagem articular. A interacção entre estes factores e a exposição a factores de risco é essencial para o despoletar da OA e para as suas características em cada doente individualmente.⁴⁷

Compararam-se 18 doentes com OA primária e deficiência de desidrogenase da glicose-6-fosfato com 182 doentes com OA primária. Verificou-se que a deficiência desta enzima não

pode ser considerada um factor genético predisponente para a ocorrência ou para o agravamento da OA do joelho e da anca no homem.⁴⁸

Num estudo realizado em mulheres com idades entre 28 anos e 48 anos verificou-se que as mulheres com OA do joelho apresentavam uma densidade mineral óssea mais elevada em relação às restantes e um nível inferior de remodelação óssea nas que apresentavam OA dos joelhos e/ou das mãos.⁴⁹

A pressão intermitente sobre a cartilagem de bovino adulto revelou um aumento da produção de proteoglicanos na fase inicial, seguindo-se uma libertação dos proteoglicanos endógenos, uma perda da viabilidade dos condrócitos e aparecimento de edema da cartilagem articular, alterações descritas na fase inicial da OA.⁵⁰

Usando macrorradiografia de alta definição os autores concluíram que na OA das mãos estarão envolvidos **processos mecânicos** e **alterações vasculares** condicionadores da remodelação do osso subcondral.⁵¹

Em doentes com OA do joelho, os autores verificaram, utilizando RNM, que a **subluxação meniscal** está associada à OA sintomática do joelho, correlacionando-se com o estreitamento da interlinha articular.⁵²

Foi avaliada a **força de preensão** como factor de risco para o aparecimento de OA das mãos. No sexo masculino, a força máxima de preensão mais elevada apresentava um risco aumentado de OA das interfalângicas proximais, metacarpo-falângicas e de rizartrose, enquanto no sexo feminino, tal verificava-se para as metacarpo-falângicas.⁵³

CLÍNICA, AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO

Uma das áreas de grande desenvolvimento na abordagem da OA tem sido a aplicação de escalas de medição.

Foram comparados **instrumentos genéricos e específicos de seguimento na OA** do joelho. O **WOMAC** (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) foi mais sensível nos doentes com artroplastia do joelho, o

SF-36 foi superior no conjunto dos vários doentes e o **EQ-5D** deve ser o instrumento de escolha para a avaliação económica no grupo operado.⁵⁴

A sensibilidade e o poder discriminativo de questionários para a prática desportiva e recreativa e para a qualidade de vida relacionada com as alterações ao nível dos joelhos (**Knee Related Quality of Life**) foi avaliada, comparando com o **WOMAC**. Os instrumentos testados mostraram-se sensíveis e discriminativos tanto nas idades jovens como em doentes idosos.⁵⁵

Em doentes com OA do joelho ou da anca foram comparados o **WOMAC** com o **Índice algo-funcional de Lequesne**, tendo sido verificada uma eficácia superior do **WOMAC**, tanto em relação à dor, como em relação à função.⁵⁶

A interferência da lombalgia e da patologia periarticular na aplicação do **WOMAC** em doentes com OA do joelho ou da anca foi estudada. O autor verificou que o **WOMAC** é influenciado por outros factores além da disfunção e dor da anca e do joelho, estando entre esses factores, a fadiga, a depressão e a lombalgia. Estes dados sugerem que é necessário ser cauteloso na interpretação dos valores obtidos pelo **WOMAC** aplicado na OA da anca e do joelho.⁵⁷

É reportada a **validação do WOMAC** (versão hebraica) para os doentes com OA do joelho.⁵⁸

Os autores avaliaram através da aplicação da **Rash Item Response Theory (IRT)** a **qualidade do WOMAC** como instrumento de medição do estado de saúde e da qualidade de vida. Foi concluído que o **WOMAC** satisfaz, em geral, as exigências desta avaliação, se bem que alguns dos seus índices sejam menos discriminativos, não estando, no entanto, provado que a abolição desses índices melhore a qualidade do questionário.⁵⁹

Foram avaliadas as **variáveis demográficas, psicológicas e físicas** que influenciam o grau de dor em doentes com OA dos joelhos. A avaliação da dor usou três instrumentos: **WOMAC, EVA, MPQ**. Verificou-se que o **WOMAC** apresentava vantagem em relação aos outros dois instrumentos utilizados e que o estado emocional, a depressão, a fadiga, a

ansiedade, o nível educacional, e o score de osteofitose estavam relacionados com a intensidade da dor, pelo menos, em um dos instrumentos de medição utilizados.⁶⁰

A validade do questionário **EuroQol (EQ-5D)** na OA do joelho foi avaliada comparando-o com o **WOMAC** e com o **SF-36**. Apesar do grupo de 82 doentes estudados ser pouco discriminativo, os resultados revelaram a viabilidade da aplicação do **EQ-5D** neste tipo de patologia.⁶¹

Usando os dados de 3 ensaios clínicos em doentes com OA dos joelhos, os autores avaliam a importância clínica das variações encontradas nas **escalas funcionais e de dor**. No grupo com queixas mais importantes uma variação de 0.10 ± 2.83 na escala funcional e de dor de Lequesne e de 4.2 ± 18.04 mm na escala visual analógica foram consideradas clinicamente significativas, enquanto nos menos sintomáticos essa variação era de 0.76 ± 2.90 e de 12.56 ± 24.27 mm, respectivamente.⁶²

Foi avaliado o uso dos **Critérios do Colégio Americano de Reumatologia** para o diagnóstico de OA da anca na investigação feita ao nível dos cuidados primários de saúde. Verificou-se que o uso isolado de um dos três conjuntos de critérios (sintomas clínicos isoladamente ou dois conjuntos de sintomas clínicos e de sinais radiológicos) não apresenta validade cruzada com os restantes conjuntos de critérios.⁶³

Os métodos imagiológicos ganharam nos últimos anos uma relevância ainda maior na avaliação da OA, não apenas na definição do diagnóstico, mas também contribuindo para a análise da progressão da doença.

Os autores testaram três **métodos de avaliação radiológica da interlinha** dos joelhos, em pé, em extensão, em semiflexão e a incidência de "Schuss". O mais reprodutível dos métodos foi a **incidência em semiflexão** (incidência postero-anterior em carga com a rótula apoiada na placa e a 1.^a metatarso-falângica na vertical da placa). É recomendado que este método seja usado nos estudos que envolvam uma avaliação da interlinha do joelho.⁶⁴

É feita uma **revisão da avaliação radiográfica da progressão da OA** no joelho e na anca,

apresentando como pontos principais de desenvolvimento: o tipo de técnica radiográfica, os factores capazes de alterar a progressão da doença e o modo de apresentação dos resultados dos estudos que abordam a evolução da OA.⁶⁵

Os autores apresentam um **score radiográfico de avaliação da progressão da OA do joelho**, que avalia a interlinha articular, a presença de osteófitos, de erosão óssea e de alterações do eixo. Este score parece ser reproduzível, no entanto, não está ainda validado para a classificação e avaliação da progressão da OA.⁶⁶

Serve a anca contralateral para poder controlar uma diminuição do espaço articular da coxo-femural? Foram observadas 171 radiografias da bacia de indivíduos sem OA tendo sido concluído que uma **variação superior a 1 mm** entre as duas interlinhas coxo-femorais deve levar à suspeição de patologia.⁶⁷

Os autores avaliaram a **variabilidade intra e inter-observador** da medição da interlinha articular na anca e no joelho. É salientada a maior variabilidade da medição no joelho, implicando uma boa execução do método e um treino mais apurado dos observadores.⁶⁸

Os autores fazem uma revisão sobre a potencialidade da **radiografia articular simples protocolada** para o seguimento da doença artrósica, através da medição da interlinha articular, sendo este método um dos passíveis de serem utilizados na avaliação do potencial condromodificador do medicamento na OA.⁶⁹

Usando a **RNM** foram estudados em 10 doentes com OA, os joelhos em fase de agudização sintomática, comparados com os contralaterais. Nos joelhos em agudização foram encontrados sinais capsulo-ligamentares de hipossinal em T1 e de hipersinal em T2.⁷⁰

O papel da **RNM** na OA é discutido, salientando-se a sua potencialidade para detectar alterações precoces da cartilagem.⁷¹

Num estudo realizado em doentes com OA das mãos, com e sem doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, verificou-se uma **associação da OA trapezo-escafoideia com a doença microcristalina**.⁷²

Os autores descrevem dois casos de **OA**

grave cervical com instabilidade C1-C2, devendo esta patologia ser adicionada às causas não traumáticas de instabilidade da charneira occipital.⁷³

A utilização do **“falso perfil de Lequesne”** associado à incidência AP do radiograma da bacia fornece mais informação do que o uso isolado desta última, conforme demonstrado em 50 doentes com OA da anca.⁷⁴

Foi feita a avaliação da cartilagem articular normal e artrósica in vivo através de um método utilizando **luz infravermelha** (com um funcionamento semelhante ao usado na ecografia) e denominado em língua anglo-saxónica de **optical coherence tomography (OCT)**, o qual é aplicado através de artroscopia/condroscopia. Verificou-se tratar-se de um método capaz de avaliar a microestrutura da cartilagem e a progressão das lesões artrósicas.⁷⁵

Os autores apresentam a validação de um **método de graduação** das alterações cartilaginosas da OA, designado **histological-histochemical grading system (HHGS)**. Verificou-se que se trata de um método capaz de discriminar entre OA grave e cartilagem normal, mas sem poder para distinguir entre OA moderada e OA ligeira.⁷⁶

Foi usada a **cintigrafia óssea** em 297 doentes com OA das mãos. As mulheres apresentaram uma maior prevalência de OA da primeira carpometacarpiana. As alterações foram simétricas não se verificando diferenças entre a mão dominante e não dominante. As queixas clínicas associavam-se principalmente com o envolvimento das interfalângicas distais e da primeira carpometacarpiana.⁷⁷

Foi avaliada a **necessidade de artroplastia da anca como índice de seguimento da OA da anca**. Verificou-se que os factores predisponentes para a cirurgia da anca em doentes com OA eram: idade superior a 70 anos; sexo feminino; migração superolateral da cabeça femural; diminuição superior a 2 mm da interlinha articular; dor com uma intensidade igual ou superior a 50 mm na escala visual analógica; grau 3 ou superior na escala de Kellgren-Lawrence; índice de Lequesne maior ou igual a 10. Os dados obtidos sugerem que a necessi-

dade de artroplastia da anca pode ser considerada como um parâmetro válido de seguimento na OA.⁷⁸

Os autores realizaram um inquérito postal para despiste da OA nodular das mãos na comunidade. Verificou-se que o método tinha capacidade para identificar pessoas com esta alteração, mas pode ser pouco sensível para uma determinação da prevalência da doença na população.⁷⁹

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Duzentos e onze doentes com OA dos joelhos foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos, um deles com um programa individual de **educação sobre a doença**. Nos doentes submetidos a este programa houve uma diminuição dos custos relacionados com as visitas médicas na avaliação feita ao fim de um ano. Esta poupança era superior ao gasto com o programa de educação em 50% dos doentes.⁸⁰

A autora reporta os efeitos benéficos dos programas recreacionais e terapêuticos de exercícios na OA, sendo fornecidas recomendações quanto ao seu tipo e à sua segurança.⁸¹

Um estudo realizado em 191 doentes com OA do joelho mostrou que um programa de simples **exercícios** de fortalecimento do quadríceps pode melhorar a dor (22,5%) e a capacidade funcional (17,4%), avaliadas através do WOMAC e da EVA.⁸²

Setenta e nove doentes com OA do joelho, divididos em radiologicamente estáveis e radiologicamente progressivos, foram avaliados quanto à **sintomatologia** e à **força muscular**. No grupo com progressão nos radiogramas existia uma diminuição da força muscular em 9%, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. A diferença não parece atribuível ao nível de dor.⁸³

Foi testado o **ácido hialurónico** intra-articular no modelo animal de OA do joelho (coelho). Verificou-se que a extensão e gravidade das lesões eram de menor importância no grupo tratado em relação ao grupo de controle. Os níveis de MMP-3 e de IL-1B sinoviais estavam

significativamente diminuídos no grupo tratado, mas não se verificou qualquer efeito sobre esses níveis na cartilagem articular. Não se verificou qualquer efeito sobre a expressão do TIMP-1 tanto na sinovial como na cartilagem. É possível que um dos mecanismos de acção deste produto seja a frenação da produção de MMP3 e de IL-1B na sinovial da articulação artrósica.⁸⁴

São revistos os resultados da administração de **ácido hialurónico** intra-articular, salientando-se os seus resultados na diminuição da dor nos doentes com OA do joelho e a possibilidade de interferência com a biologia da cartilagem articular.⁸⁵

É reportado um caso de **coxite séptica secundária a infiltrações** repetidas da anca com ácido hialurónico e corticóides.⁸⁶

Em doentes com OA do joelho, foi avaliada a eficácia da **lavagem articular** isolada ou em associação com **corticoterapia intra-articular**, da corticoterapia intra-articular isolada e da infiltração do joelho com placebo. Verificou-se que ambos os tratamentos activos eram eficazes no alívio da dor, sendo aditivos quando realizados no mesmo doente. Os efeitos da lavagem articular ainda eram detectáveis aos 6 meses.⁸⁷

Neste artigo é discutida a aplicação na patologia reumatológica da estratégia da OMS quanto à analgesia na doença cancerosa. Esta estratégia é resumidamente a seguinte:

1. Antiálgicos não opióides: paracetamol; AINE.
2. Opióides para a dor moderada a média: Codeína ou em alternativa – dextropropoxifeno, dihidrocodeína, tramadol, buprenorfina em dose baixa.
3. Opióides para a dor média a grave: morfina ou em alternativa – metadona, oxycodona, buprenorfina em dose alta.
4. Não associar fármacos do mesmo grupo.

As críticas colocadas são: a associação de paracetamol a AINE é potencialmente potenciadora do efeito analgésico, nas doenças reumáticas, e pode permitir a poupança do uso de AINE; não é levada em conta a variabilidade de resposta individual a cada fármaco específico; a corticoterapia é ignorada, no contexto em que a

OMS não valoriza a acção da inflamação na dor.

Na OA, o nível 2 de tratamento será representado quer pela associação de AINE a paracetamol, quer pelo uso de um antiálgico não morfínico com um opióide fraco (tramadol, dextropropoxifeno, etc). O papel da morfina não está ainda estabelecido no tratamento das doenças reumáticas.⁸⁸

Um estudo randomizado, em dupla ocultação, comparando o efeito placebo com a administração de **oxicodona**, em formulação de absorção lenta ou de absorção rápida, em doentes com dor devido a OA, demonstrou que o produto activo tem uma eficácia antiálgica superior ao placebo, apresentando a formulação de libertação controlada uma menor incidência de efeitos secundários. Todos os três grupos de doentes fizeram tratamento com anti-inflamatórios não esteróides.⁸⁹

A utilidade dos **inibidores selectivos da ciclo-oxigenase-2** no tratamento das doenças reumáticas é revista pelos autores. Dentro das patologias músculo-esqueléticas, salienta-se o seu uso na OA, entidade em que estes fármacos mais têm sido usados.⁹⁰

Em 219 doentes com OA do joelho foi realizado um ensaio clínico comparando a administração de um inibidor específico da COX-2, o **rofecoxib** nas doses de 25mg e 125 mg diárias, com o placebo. O estudo teve a duração de seis semanas e demonstrou que a administração do fármaco activo é de forma significativa mais eficaz do que o placebo na melhoria do quadro clínico de OA do joelho. Não existiram diferenças significativas entre as duas dosagens de administração do rofecoxib.⁹¹

Além da terapêutica sintomática, outro campo em aberto na OA é a utilização de fármacos com capacidade de interferirem benéficamente no metabolismo da cartilagem articular.

É revisto o papel terapêutico da administração de certos componentes da cartilagem articular, nomeadamente, a glucosamina, o sulfato de condroitina e o colagénio. Os autores salientam a importância dos estudos prospectivos em curso durante o ano de 1999 para uma melhor opinião quanto à eficácia destes produtos.⁹²

O papel das **vitaminas A, C e E** como anti-oxidantes e da **vitamina D** na mineralização e diferenciação celular no contexto da OA é discutido neste artigo.⁹³

O autor faz uma revisão dos dados publicados quanto à eficácia do **polisulfato de pentosano**, enquadrando a sua acção nos conhecimentos existentes quanto à fisiopatologia da OA.⁹⁴

Em culturas celulares de condrócitos de bovino, a **diacereína** demonstrou ter capacidade de estimular a produção de factores anabólicos da cartilagem (TGF), verificando-se que essa estimulação persiste apesar do contacto com a IL1.⁹⁵

Utilizando o modelo canino de OA do joelho, os autores verificaram que a administração de **diacereína**, numa dose sobreponível à usada clinicamente no ser humano, reduz significativamente a gravidade das alterações estruturais articulares, comparando com o grupo placebo.⁹⁶

Em cultura de cartilagem e sinovial de doentes com OA os autores demonstraram que a **diacereína** e a **reína** (o metabolito activo da diacereína) utilizadas em concentrações terapêuticas, conseguiam diminuir a produção de IL1 e de óxido nítrico, mediadores do catabolismo da cartilagem articular.⁹⁷

Os autores verificaram que a **doxiciclina** inibe significativamente as metaloproteases 13 e 8 (colagenases 2 e 3), tendo uma inibição muito menor sobre a metaloprotease 1 (colagenase 1).⁹⁸

No modelo canino de OA foi testada a eficácia da administração de **calcitonina**, verificando-se uma diminuição da intensidade das lesões artrósicas nos animais tratados.⁹⁹

Os autores investigaram a eficácia do sal de hidróclorido de **glucosamina** na OA do joelho. A intenção primária do estudo foi demonstrar o efeito sobre a dor do produto, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo placebo (WOMAC). No entanto, no final do estudo (às 8 semanas) verifica-se um padrão mais favorável, com significado estatístico, no grupo a fazer glucosamina quanto à pergunta diária sobre o estado da dor do doente e no exame objectivo

do joelho comparando a observação às 5 semanas e a final.¹⁰⁰

A **glucosamina** é vendida nos EUA como suplemento nutricional e não como medicamento, representando, nas suas variadas apresentações, um consumo de 1 bilhão de unidades/ano. Os autores revêem os estudos publicados tendo como tema o tratamento da OA com glucosamina, concluindo que os estudos publicados são de curta duração e com uma amostra pouco importante de doentes. No entanto, os dados disponíveis levam a concluir que se trata de um produto com eficácia superior ao placebo e com um bom perfil de segurança.¹⁰¹

Os avanços na **cirurgia da OA** têm sido um dos desenvolvimentos principais no tratamento desta patologia. Apesar das revistas que consultámos não serem revistas essencialmente dedicadas à cirurgia das doenças reumáticas, alguns artigos foram publicados acerca deste tema.

Os autores fizeram uma pesquisa da literatura publicada sobre **artroplastia do joelho** quanto à sua eficácia, utilização e indicações, e submeteram esses resultados a um painel de especialistas multidisciplinar. É referido que os indicadores são, em geral, positivos quanto à utilização da artroplastia do joelho, não existindo, no entanto, resultados controlados publicados. Falta assim uma definição clara baseada na evidência de critérios que possam nortear este tipo de intervenção e de testes simples passíveis de serem usados na clínica diária para colocar a indicação do seu uso.¹⁰²

Foram avaliados 379 doentes que foram submetidos a **artroplastia** da anca e do joelho devido a doença articular degenerativa. Os inquéritos utilizados foram o SF36 e o WOMAC. Responderam aos inquéritos 222 doentes verificando-se que a artroplastia realizada em doentes que à partida já apresentavam uma significativa incapacidade funcional não resultava em melhoria da função, mas sim em agravamento, principalmente na cirurgia do joelho.¹⁰³

Os resultados de um estudo prospectivo aplicando o método de distração de Ilizarov na OA da tíbio-társica, demonstraram um resulta-

do favorável na capacidade funcional e na sintomatologia dolorosa.¹⁰⁴

Outros tratamentos tem sido experimentados na OA, prevendo-se que alguns deles venham a fazer parte do armamentário terapêutico desta doença.

Setenta e três doentes com OA do joelho foram divididos em dois grupos (**acupunctura** versus tratamento convencional). O grupo a fazer acupunctura revelou uma evolução mais favorável, com significado estatístico, quando avaliados às 4, 8 e 12 semanas com os índices de WOMAC e de Lequesne.¹⁰⁵

Apoiados em conceitos derivados de dados fornecidos por estudos experimentais, os autores reflectem acerca das potencialidades futuras do uso da **terapêutica genética** na OA, através do uso das células sinoviais ou de condrócitos como locais de possível colocação dos genes “anti-artrósicos”.¹⁰⁶

O transplante de condrócitos de bovino demonstrou, *in vitro*, que os condrócitos tendem a aderir a locais de cartilagem degenerada (focal ou difusamente).¹⁰⁷

Além dos artigos atrás referidos salientamos o conjunto de textos que fazem parte do número 4 da revista *Osteoarthritis and Cartilage* de 1999, referentes ao 2.º Workshop da OARSI, os temas tratados são:

- Locais de acção de futuros tratamentos
- OA hereditária
- Implicações entre a ciclo-oxigenase 2 e a sintetase do óxido nítrico
- Fisiopatologia da OA
- Papel dos AINE na progressão da OA
- O óxido nítrico na OA
- O papel da ciclo-oxigenase 2 produzida pela cartilagem na artrite
- Modelação dos efeitos da IL1 na cartilagem pelos inibidores da sintetase do óxido nítrico
- Cultura de condrócitos humanos para estudo da ciclo-oxigenase e da regulação pelas prostaglandinas na expressão do gene do colagénio
- Mecanismos da apoptose condrocitária
- TNF e OA humana
- Óxido nítrico e função condrocitária

- As células T e os mecanismos inflamatórios da OA
- Papel do óxido nítrico na angiogénese dos tecidos avasculares
- Ciclo-oxigenase 2 nos tecidos sinoviais
- Modelos animais de artrite
- Redução das alterações estruturais pela inibição do óxido nítrico no modelo animal de OA
- Prostaglandinas e osso
- Orientação para futuros ensaios de condromodelação na OA
- Condrometria radiológica, metodologia actual, comparação entre os vários métodos e recomendações.

CONCLUSÃO

Conforme ficou expresso na revisão que efectuámos dos artigos publicados em 1999 sobre a OA, esta doença degenerativa articular tem merecido uma atenção especial, quer da parte dos investigadores, quer da parte dos clínicos que abordam as doenças do aparelho locomotor.

À semelhança do sucedido com a osteoporoze nas últimas duas décadas, prevê-se que a abordagem médica da OA sofra uma evolução qualitativa significativa nos próximos anos, abrindo novas alternativas no sentido de combater os elevados custos que a doença acarreta para o doente e para a sociedade.

BIBLIOGRAFIA

1. Benedek T. When did "Osteo-arthritis" become Osteoarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26:1374-1377
2. Birrell F, Johnell O, Silman A. Projecting the need for hip replacement over the next three decades: influence of changing demography and threshold for surgery. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:569-572.
3. Paulsen F, Tillmann. Osteoarthritis in cricoarytenoid joint. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:505-514.
4. Carr A. Beyond disability: measuring the social and personal consequences of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:230-238.
5. Ingvarsson T, Hagglund G, Lohmander L. Prevalence of hip osteoarthritis in Iceland. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:201-207.
6. Fenwick S, Gregg P, Rooney P. Osteoarthritic cartilage loses its ability to remain avascular. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:441-452.
7. Appleyard R, Ghosh P, Swain M. Biomechanical, histological and immunohistological studies of patellar cartilage in an ovine model of osteoarthritis induced by lateral meniscectomy. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:281-294.
8. Ushiyama T, Ueyamat H, Inoue K, Ohkubot I, Hukuda S. Expression of genes for estrogen receptors a and b in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:560-566.
9. Pfander D, Rahmzadeh R, Scheller E. Presence and distribution of collagen II, collagen I, fibronectin and tenascin in rabbit normal and osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 1999; 26:386-394.
10. Bluteau G, Labourdette L, Ronziere M, Conrozier T e col. Type X collagen in rabbit and human meniscus. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:498-501
11. Ishiguro N, Ito T, Ito H, Iwata H e col. Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:129-136.
12. Bleasel J, Poole R, Heinegard D, Saxne T e col. Changes in serum cartilage marker levels indicate altered cartilage metabolism in families with the osteoarthritis-related type II collagen gene COL2A1 mutation. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:39-45.
13. DeGroot J, Verzijl N, Bank R, Lafeber F e col. Age-related decrease in proteoglycan synthesis of human articular chondrocytes. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 1003-1009.
14. Freemont A, Byers R, Hoyland J. In situ zymographic localisation of type II collagen degrading activity in osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:357-365.
15. Damyanovich B, Staples J, Marshall K. H NMR investigation of changes in the metabolic profile of synovial fluid in bilateral canine osteoarthritis with unilateral joint denervation. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:165-172.
16. Pullig O, Weseloh G, Swoboda B. Expression of type VI collagen in normal and osteoarthritic human cartilage. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:191-202.
17. Hashimoto S, Takahashi K, Ochs R, Coutts R, Amiel D, Lotz M. Nitric oxide production and apoptosis in cells of the meniscus during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:2123-2131.
18. Bordierie DD, Hilliquin P, Hervann A, Lemarechal A, Menkes C, Ekindjian O. Apoptosis induced by nitric oxide is associated with nuclear p53 protein expression in cultured osteoarthritic synoviocytes. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:203-213.
19. Salvatierra J, escames G, Hernandez P, Cantero J e col. Cartilage and serum levels of nitric oxide in patients with hip osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:2015-2017.
20. Pelletier J, Lascau-Coman V, Jovanovic D, Fernandes J e col. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol* 1999; 26:2002-2014.
21. Lotz M. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:269-282.
22. Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier J e col. Interleukin 1 converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:1577-1587.
23. Takahashi K, Kushida K, Suzuki M, Ohishi T e col. Measurement of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology* 1999; 38:510-515.
24. Takahashi K, Suzuki M, Naitou K, Miyamoto S, Kushida K. Comparison of free and peptide-bound pyridinoline cross-links excretion in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology* 1999; 38:133-138.
25. Tardif G, Pelletier J, Dupuis M, Geng C e col. Collagenase 3 production by human osteoarthritic chondrocytes in response to growth factors and cytokines is a function of the physiologic state of the cells. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:1147-1158.
26. Lisignoli G, Toneguzzi S, Pozzi C, Piacentini A e col. Proinflammatory cytokines and chemokine production and expression by human osteoblasts isolated from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:791-799.
27. Hilal G, Martel-Pelletier J, J Pelletier, Duval N, Lajeunesse D. Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin-like growth factor 1 in human osteoarthritic subchondral

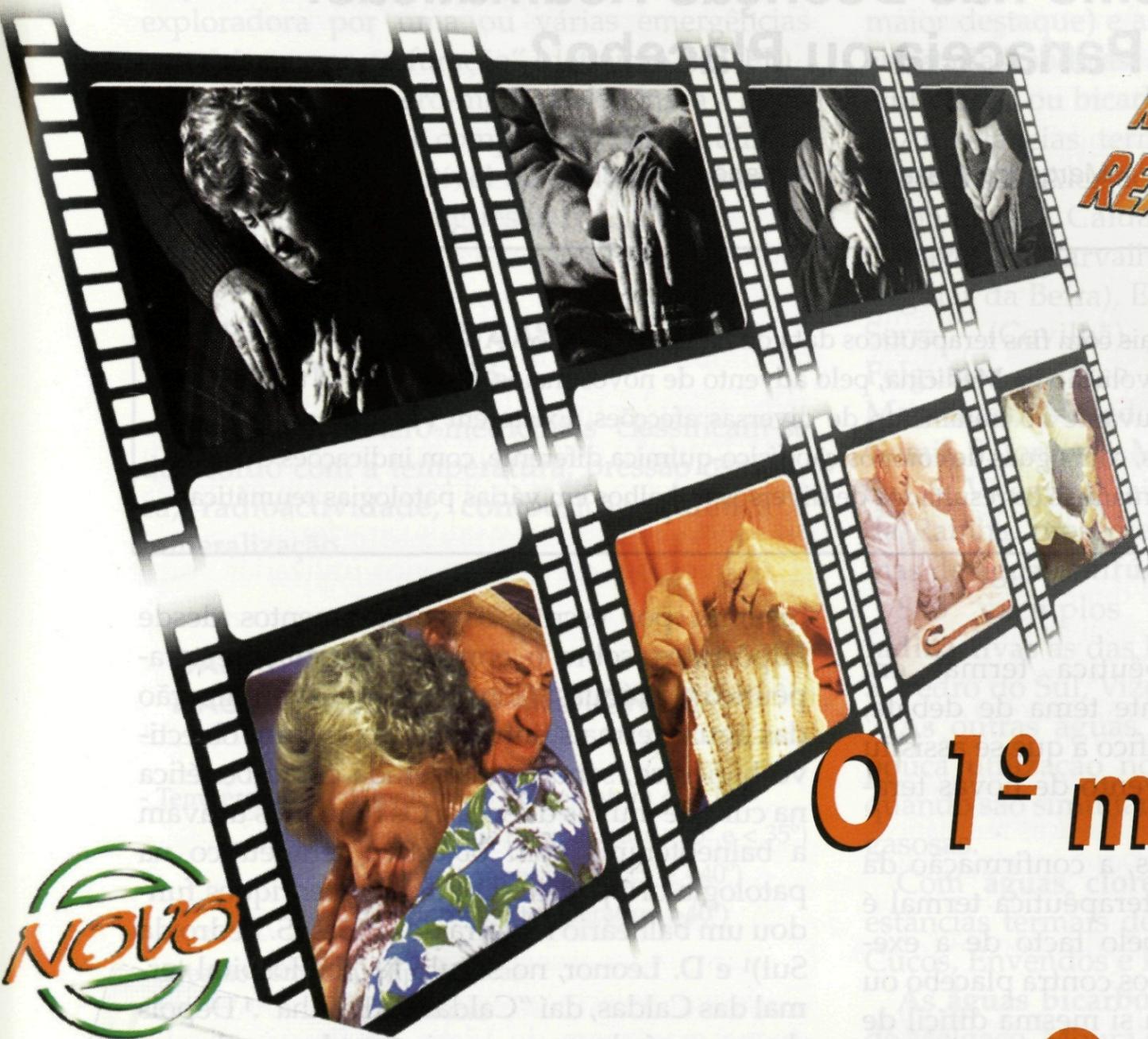
- osteoblasts. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:2112-2122.
28. Pastoureau P, Bonnet J. Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analyses. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:466-473.
 29. Lewis S, Crossman M, Flannelly J, Belcher C e col. Chondroitin sulphation in synovial fluid in osteoarthritis subsets. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:441-445.
 30. Dodds R, Connor J, Drake F, Gowen M. Expression of cathepsin K messenger RNA in giant cells and their precursors in human osteoarthritis synovial tissues. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 1588-1593.
 31. Lohmander L, Ionescu M, Jugessur H, Poole A. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:534-544.
 32. Myers S. Synovial fluid markers in osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:433-450.
 33. Wollheim F. Serum markers of articular cartilage damage and repair. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:417-432.
 34. Ryan L, Cheung H. The role of crystals in osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:257-268.
 35. Guerassimov A, Zhang Y, Cartman A, Rosenberg L e col. Immune responses to cartilage link protein and the domain of proteoglycan aggrecan in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 527-533.
 36. Cicutini F, Forbes A, Morris K, Darling S e col. Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:265-271.
 37. Foster J, Maciewicz R, Taberner J, Dieppe P e col. Structural periodicity in human cartilage: comparison between magnetic resonance imaging and histological findings. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:480-485.
 38. Alexander Colin. Heberden's and Bouchard's nodes. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 675-678.
 39. Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E. Osteoarthritis of the knee in men and woman in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:151-155.
 40. Hart D, Doyle D, Spector T. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women. *Arthritis Rheum* 1999; 42:17-24.
 41. Sharma L, Haynes K, Felson D, Buchanan T, Kirwan-Mellis G, Congrong L, Pai Y, Dunlop D. Does laxity alter the relationship between strength and physical function in knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1999; 42:25-32.
 42. Hurley M. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:283-298.
 43. Sharma L. Proprioceptive impairment in knee osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:299-314.
 44. Stewart A, Black A, Robins S, Reid D. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Rheumatol* 1999; 26:622-626.
 45. MacGregor A, Spector T. Twins and the genetic architecture of osteoarthritis. *Rheumatology* 1999; 38:583-590.
 46. Bijkerk C, Duistermaat J, Valkenburg H, Meulenbelt I, Hofman A, Breedveld F, Pols H, Duijn C, Slagboom P. Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:1729-1735.
 47. Holderbaum D, Haqqi T, Moskowitz R. Genetics and osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:397-405.
 48. Fioravanti A, Marcolongo R, Carcassi A. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency and osteoarthritis in men of northern Sardinia. *J Rheumatology* 1999; 26:1425.
 49. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg M, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre and perimenopausal women. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:483-489.
 50. Steinmeyer J, Knuet S, Raiss R, Pelzer I. Effects of intermittently applied cyclic loading on proteoglycan metabolism and swelling behaviour of articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:155-164.
 51. Patel N, Wright C. Advancement in the zone of calcified cartilage in osteoarthritis hands of patients detected by high definition macroradiography. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:520-525.
 52. Gale D, Chaisson C, Totterman S, Schwartz R e col. Meniscal subluxation: association with osteoarthritis and joint space narrowing. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:526-532.
 53. Chaisson C, Zhang Y, Sharma L, Kannel W, Felson D. Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 33-38.
 54. Brazier J, Munro H, Walters S, Snaith M. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*, 1999, 38:870-877.
 55. Roos E, Roos H, Lohmander S. WOMAC Osteoarthritis Index – additional dimensions for use in subjects with post-traumatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:216-221.
 56. Theiler R, Sanghs O, Schaeren B, Michel A e col. Superior responsiveness of the pain and function sections of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) as compared to the Lequesne-alfogofunctional Index in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:515-519.
 57. Wolfe F. Determinants of WOMAC function, pain and stiffness scores: evidence for the role of low back pain, symptom counts, fatigue and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology* 1999; 38:355-361.
 58. Wigler I, Neumann L, Yaron M. Validation study of a Hebrew version of WOMAC in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 1999; 18:402-405.
 59. Wolfe F, Kong S. Rasch analysis of the Western Ontario MacMaster Questionnaire (WOMAC) in 2205 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 1999, 58:563-568.
 60. Creamer P, Cejku M, Hochberg M. determinants of pain severity in knee osteoarthritis: effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 1999; 26:1785-1792.
 61. Fransen M, Edmonds J. Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38 807-813.
 62. Eberle E, Ottilinger B. Clinically relevant change and clinically relevant difference in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:502-503.
 63. Zeinstra S, Bohnen A, Ginai A, Prins A, Verhaar J. Validity of American College of Rheumatology Criteria for diagnosing hip osteoarthritis in primary care research. *J Rheumatol* 1999; 26:1129-1133.
 64. Buckland-Wright J, Wolfe F, Ward R, Flowers N, Hayne C. Substantial superiority of semiflexed views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP) and Schuss views. *J Rheumatol*, 1999, 26:2664-2674.
 65. Ravaud P, Ayral X, Dougados M. Radiologic progression of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:222-229.
 66. Cooke T, Kelly B, Harrison L, Mohamed G, Khan B. Radiographic grading for knee osteoarthritis. A revised scheme that relates to alignment and deformity. *J Rheumatol* 1999; 26:641-644.
 67. Reis P, Nahal-Said R, Ravaud P, Dougados M, Amor B. Are radiological joint space widths of normal hips asymmetrical? *Ann Rheum Dis*, 1999, 58:246-249.
 68. Gunther K, Sun Y. Reliability of radiographic assessment

- in hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:239-246.
69. Mazzaça S, Brandt K. Plain radiography as an outcome measure in clinical trials involving patients with knee osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:467-480.
70. Pham X, Monteiro I, Judet O, Sissakian J, Plantin P, Aegerter P, Le Parc J. Modifications IRM des parties molles péri-articulaires dans les poussées de gonarthrose fémoro-tibiale interne. *Rev Rhum*, 1999, 66(7-9), 458-463.
71. Waldschmidt J, Braunstein E, Buckwalter K. Magnetic resonance imaging of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:451-466.
72. Stucki G, Hardegger D, Bohni U, Michel B. Degeneration of the scaphoid-trapezium joint: a useful finding to differentiate calcium pyrophosphate deposition disease from osteoarthritis. *Clin Rheumatology*, 1999, 18: 232-237.
73. Daumen-Legré V, Lafforgue P, Champasaur P, Chagnaud C, Pham T, Kasbarian M, Acquaviva P. Anteroposterior atlantoaxial subluxation in cervical spine osteoarthritis: case reports and review of the literature. *J Rheumatol*, 1999, 26:687-691.
74. Conrozier T, Bochu M, Gratacos J, Piperno M e col. Evaluation of the "lequesne false profile" of the hip in patients with hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:295-300.
75. Herrmann J, Pitris C, Bouma B, Boppart S e col. High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol* 1999; 26: 627-635.
76. Ostergaard K, andersen C, Petersen J, Bendtzen K, Salter D. Validity of histopathological grading of articular cartilage from osteoarthritic knee joints. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 208-213.
77. Jonsson H, Eliasson G, Pétursson E. Scintigraphic Hand Osteoarthritis (OA) – prevalence and joint distribution, and association with OA at other sites. *J Rheumatol*, 1999, 26:1550-1556.
78. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Berdah L e col. Requirement for total hip arthroplasty: an outcome measure of hip osteoarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26:855-861.
79. O'Reilly S, Johnson S, Doherty S, Muir K, Doherty M. Screening for hand osteoarthritis using a postal survey. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:461-465.
80. Mazzaça S, Brandt K, Katz B, Hanna M, Melfi C. Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self-care education for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:1267-1273.
81. Minor M. Exercise in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:397-416.
82. Reilly S, Muir K, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:15-19.
83. Brandt K, Heilman D, Slemenda C, Kartz B e col. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol* 1999; 26:2431-2437.
84. Takahashi K, Goomer R, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1B (IL-1B), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:182-190.
85. Simon L. Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid: fact or fantasy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:345-358.
86. Chazerain P, Rolland D, Cordonnier C, Ziza J. Coxite septique après infiltrations intra-articulaires répétées d'acide hyaluronique et de corticoïdes. *Rev Rhum* 1999; 66:499-501.
87. Ravaud P, Moulinier L, Ayrat X, Guerin C e col. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:475-482.
88. Bannwarth B. Les douleurs rhumatismales relèvent-elles de la stratégie antalgique par paliers de l'OMS? *Rev Rhum* 1999, 66:277-280.
89. Caldwell J, Hale M, Boyd R, Hague J e col. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999; 26:862-869.
90. Golden B, Abranson. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:359-396.
91. Ehrlich E, Schnitzer T, McIlwain H, Levy R e col. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-2447.
92. Deal C, Moskowitz R. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis: the role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:387.
93. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis: the roles of vitamins A, C, D and E. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:315-332.
94. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Seminars Arthritis Rheuma* 1999; 28:211-267.
95. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin J e col. Stimulating effect of diacerein on TGFB1 and B2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin 1. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:255-267.
96. Smith G, Myers S, Brandt K, Mickler E, Albrecht M. Diacerein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 545-554.
97. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:272-280.
98. Smith G, Mickler E, Hasty K, Brandt K. specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1140-1146.
99. Manicourt D, Altman R, Williams J, Devogelaer J e col. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheuma* 1999; 42:1159-1167.
100. Houpt J, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio D. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26:2423-2430.
101. Towheed T, Anastassiades T. Glucosamine therapy for osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:2294-2297
102. Dieppe P, Basler H, Chard J, Croft C, Dixon J, Hurley M, Lohmander S, Raspe H. Knee replacement surgery for osteoarthritis: effectiveness, practice variations, indications and possible determinants of utilization. *Rheumatology* 1999, 38:73-83.
103. Fortin P, Clarke A, Joseph L, Liang M e col. Outcomes of total hip and knee replacement. *Arthritis Rheuma* 1999, 42:1722-1728.
104. Valburg A, Roemund P, Marijnissen A, Melkebeek J e col. Joint distraction in treatment of osteoarthritis: a two-year follow-up of the ankle. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:474-479.
105. Berman B, Singh B, Lao L, Langenberg P, Li H, e col. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy on osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38:346-354.
106. Evans C, Robbins P. Potential treatment of osteoarthritis by gene therapy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1999; 25:333-344.
107. Manolopoulos V, Marshall W, Zhang H, Trogadis J e col. Factors affecting the efficacy of bovine chondrocyte transplantation in vitro. *Osteoarthritis Cart* 1999; 7:453-460.

Viartril[®]-S

Sulfato de glucosamina

**RECUPERAÇÃO
REALIZÁVEL**



O 1º modificador estrutural na Osteoartrose

NOVO



Resumo das Características do Medicamento

1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA: VIARTRIL[®]-S Saquetas **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada saqueta contém: **PRINCÍPIO ACTIVO:** Sulfato de glucosamina cristalina: 1884,0 mg equivalente a: sulfato de glucosamina: 1500,0 mg (cordeiro de sódio: 384,0 mg) **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Pó para solução oral, em Saquetas unidose. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS** **4.1. Indicações terapêuticas:** Tratamento dos sintomas da osteoartrose, isto é, dor e limitação da função. **4.2. Posologia e modo de administração:** O conteúdo de uma saqueta (dissolvido num copo de água) deve ser tomado uma vez por dia, de preferência às refeições. Duração do tratamento: 4 a 12 semanas ou mais, se necessário. O período de tratamento pode ser repetido a intervalos de 2 meses, ou ainda na recorrência dos sintomas. **4.3. Contra-indicações:** Hipersensibilidade à glucosamina. O pó para solução oral contém aspartame e está por isso contra-indicado em doentes com fenilcetonúria. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização:** A vasta experiência clínica disponível não exclui a necessidade de precauções especiais ou ajustamentos da dose. Não foram efectuados estudos especiais em doentes com insuficiência renal ou hepática. O perfil toxicológico e farmacológico do produto não indica limitações para estes doentes. No entanto a administração a doentes com insuficiência renal ou hepática grave deve ser feita sob vigilância médica. **4.5. Interações medicamentosas e outras:** A natureza do sulfato de glucosamina, as suas propriedades farmacocinéticas e o perfil farmacodinâmico sugere a ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas e os estudos clínicos demonstraram a ausência de interações entre o sulfato de glucosamina e os fármacos para doenças concomitantes. Os analgésicos e AINEs podem ser usados concomitantemente com o sulfato de glucosamina tanto para analgesia de recurso durante possíveis exacerbações da doença, como no período inicial de tratamento, quando os efeitos sintomáticos da glucosamina podem estar retardados durante 1-2 semanas. Na verdade, o tratamento com sulfato de glucosamina pode diminuir a toma global de analgésicos e AINEs durante as exacerbações da doença. Durante o tratamento global da osteoartrose pode ser associado ao sulfato de glucosamina, fisioterapia e programas de fisioterapia. **4.6. Utilização em caso de gravidez e lactação:** Os estudos em animais não evidenciam quaisquer efeitos desfavoráveis nas funções reprodutivas ou na lactação. Na ausência deste tipo de estudos no Homem, o uso de sulfato de glucosamina durante a gravidez e lactação deve ser limitado a casos de reconhecida necessidade e sob controlo médico. Deve ser evitada a administração durante os primeiros três meses de gravidez. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:** Não são conhecidos efeitos no nível do SNC ou sistema motor que possam diminuir a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. **4.8. Efeitos indesejáveis:** Os ensaios clínicos demonstraram a boa tolerabilidade do sulfato de glucosamina. Foram observados efeitos secundários numa pequena proporção de doentes. Estes foram transitórios ou de pequena gravidade e incluíam desconforto gástrico e dor, meteorismo, obstrução, diarreia. Foram relatadas em alguns doentes reacções de hipersensibilidade que incluíam "rash" cutâneo com prurido, eritema e alguns casos hiper-reatividade brônquica. **4.9. Sobredosagem:** Não são conhecidos casos de sobredosagem acidental ou intencional. Os estudos toxicológicos agudos e crónicos no animal indicaram que são improváveis que ocorram sintomas e efeitos tóxicos mesmo com sobredosagens elevadas. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1. Propriedades farmacodinâmicas:** O princípio activo do VIARTRIL[®]-S Saquetas é o sulfato de glucosamina, um composto puro e quimicamente bem definido que é o sal do monossacárido aminorado natural, a glucosamina, a qual está fisiologicamente presente no corpo humano. A glucosamina desempenha um papel importante na bioquímica da cartilagem já que ela entra na composição normal das cadeias polissacáridas dos glicosaminoglicanos essenciais da matriz da cartilagem e do líquido sinovial. Os estudos farmacológicos demonstraram que a glucosamina exógena é o substrato essencial e preterido pelos condroctos para a síntese dos glicosaminoglicanos e consequentemente dos proteoglicanos e que ele pode aumentar este processo de biossíntese. In vitro, o sulfato de glucosamina pode estimular os condroctos humanos em cultura a sintetizar proteoglicanos com estrutura polimérica normal e ligações macromoleculares com ácido hialurónico. Estes efeitos anabólicos favoráveis do sulfato de glucosamina na cartilagem podem também ser observados in vivo, em modelos com lesões morfológicas e funcionais nos condroctos, induzidas pelos corticosteróides. O sulfato de glucosamina é usado também pelos sinovióctos para a biossíntese do ácido hialurónico no líquido sinovial, que tem propriedades lubrificantes para a articulação e efeitos tróficos na cartilagem. Normalmente, a glucosamina é sintetizada a partir da glucose, mas na osteoartrose ocorre uma disfunção metabólica da biossíntese da glucosamina e dos proteoglicanos. Nestas condições, a administração exógena do sulfato de glucosamina substitui a deficiência endógena da substância, estimula a biossíntese dos proteoglicanos, tem um efeito trófico na cartilagem articular e promove a biossíntese do ácido condroitino-sulfúrico. Estas actividades têm efeitos favoráveis nos processos degenerativos da cartilagem que conduzem à osteoartrose. O papel do sulfato de glucosamina na bioquímica e farmacologia da cartilagem articular é completado pela sua capacidade em inibir a actividade de enzimas destruidoras da cartilagem tais como a colagenase e a fosfolipase A2. Esta actividade específica pode estar ligada a uma propriedade mais geral para inibir outras substâncias lesivas dos tecidos, já que o sulfato de glucosamina inibe também a geração de radicais superóxidos e a actividade de enzimas lisossómicas. Estas actividades podem ser responsáveis pela capacidade de contrariar in vivo processos reactivos, tais como o edema provocado na pata do rato pela cartilagem ou o granuloma por pellet de algodão, ou alguns tipos de artrite experimental. Por outro lado, o sulfato de glucosamina, ao contrário dos AINEs, não inibe a síntese das prostaglandinas, e isto explica o melhor perfil de segurança do sulfato de glucosamina. O perfil farmacológico do sulfato de glucosamina apoia a sua eficácia nos sintomas da osteoartrose, com um mecanismo e padrão diferente do da medicação sintomática comum e inespecífica (por ex. AINEs) e com um melhor perfil de segurança. Em relação à segurança farmacológica, o sulfato de glucosamina não tem acções no sistema cardiovascular e respiratório, no SNC ou no sistema nervoso autónomo. **5.2. Propriedades farmacocinéticas:** As propriedades farmacocinéticas do sulfato de glucosamina foram estudadas no rato e no cão usando do mesmo modo glucosamina marcada no 14C. No seguimento de administração intravenosa, a glucosamina desaparece rapidamente do sangue e é incorporada em vários tecidos. Alguns órgãos e tecidos capturam-na activamente. Tanto a glucosamina e a cartilagem articular. Nesta última a radioactividade da glucosamina marcada mantém-se por um período de tempo prolongado, com uma semi-vida biológica de cerca de 70 horas. Cerca de 50% da radioactividade administrada é exalada como CO2 durante os 6 dias que se seguem à administração. 30-40% é encontrada na urina, enquanto que a excreção nas fezes é só cerca de 2%. Após administração oral, o sulfato de glucosamina é rápida e quase completamente absorvido. O subseqüente padrão metabólico e farmacocinético está de acordo com aqueles após a administração intravenosa. Um estudo farmacocinético efectuado no homem com doses únicas de glucosamina marcada por via i.v., i.m. ou oral confirmou a analogia do padrão farmacocinético da glucosamina com o encontrado em animais. A biodisponibilidade absoluta no homem, após uma dose oral única de glucosamina marcada, foi de 25%, devido ao efeito da primeira passagem no fígado, no qual mais de 70% da glucosamina é metabolizada. A absorção gastro-intestinal é perto de 90%, já que só 11% da radioactividade administrada é excretada nas fezes. Foram efectuados estudos no homem também após administração i.v. ou oral de glucosamina não marcada e o doseamento da glucosamina por cromatografia de troca iónica no sangue e na urina. Este método de doseamento tem um limite de quantificação insuficiente para estudos de farmacocinética idóneos. Apesar disso os resultados foram concordantes com os obtidos com a glucosamina marcada. **5.3. Dados de segurança pré-clínica:** Toxicidade de dose-única: Por via oral no rato: DL50 > 3980 mg/kg. Por via i.m. no rato: DL50 > 3980 mg/kg. Por via i.v. no rato: DL50 > 1194 mg/kg. Por via i.m. no rato: DL50 > 3980 mg/kg. Por via i.v. no rato: DL50 > 1194 mg/kg. Toxicidade de dose-repetida: Não foram observadas diferenças significativas entre animais tratados e controlos, após administração no rato, de doses de 0, 80, 160 ou 240 mg/kg, durante 4 semanas. Não foram observadas diferenças significativas entre os animais tratados e controlos, após administração no coelho de doses i.v. de 0, 40 e 80 mg/kg, durante 4 semanas. Após a 52ª semana de administração de doses orais até 2700 mg/kg, no rato não foram observadas diferenças significativas entre grupos tratados e grupos controlo na dose de 300 mg/kg. A dose tóxica mínima pode supor-se que esteja entre 300 e 900 mg/kg. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos tratados e grupos controlos após administração de doses orais de 0, 159, 477 ou 2149 mg/kg de sulfato de glucosamina no cão durante 26 semanas. Após a administração de doses diárias i.v. de 0, 33, 100 ou 300 mg/kg de peso de sulfato de glucosamina ao cão, durante um período de 13 semanas, a dose tóxica mais baixa poderá ser esperada entre 100 e 300 mg/kg de peso. Toxicidade da função reprodutora: Embriotoxicidade: As seguintes doses de sulfato de glucosamina administradas durante o período crítico da gravidez não ocasionaram diferenças significativas vs os controlos. Doses orais até 2500 mg/kg, no rato fêmea S.D. Doses orais até 2500 mg/kg, no coelho fêmea N.Z. Fertilidade: No rato, doses orais de 0, 239, 716 e 2149 mg/kg de sulfato de glucosamina administradas aos machos durante 10 semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento, ou às fêmeas durante 2 semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento, gravidez e lactação não ocasionaram diferenças significativas vs os controlos. Potencial mutagénico: Os ensaios de potencial mutagénico in vitro, com e sem activação metabólica, foram negativos em várias estirpes de Salmonella (teste de Ames), nos Saccharomyces Cerevisiae mutação genética D4, na célula pulmonar V79 do hamster chinês com mutação genética e na aberração cromossómica do linfócto humano. Após administração in vivo de sulfato de glucosamina, ao rato, de doses orais de 0, 398, 796 ou 1592 mg/kg, ou ao rato de doses orais de 0, 48, 143 ou 430 mg/kg, o número de entrióctos com micronúcleos não aumentou. Também o ensaio medido por hospedeiro efectuado após a administração ao rato de sulfato de glucosamina nas doses orais de 0, 796, 2390 ou 7160 mg/kg, ou nas doses subcutâneas de 48, 143 ou 430 mg/kg conduziram a resultados negativos. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS** **6.1. Lista de excipientes:** Aspartame, Carbowax 4000, ácido cítrico, sorbitol. **6.2. Incompatibilidades:** Não se conhecem incompatibilidades farmacéuticas. **6.3. Prazo de validade:** Três anos. O prazo de validade aplica-se ao produto correctamente conservado na embalagem intacta. **6.4. Precauções particulares de conservação:** Evitar a exposição ao calor excessivo. **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente:** Embalagem de 20 Saquetas. **6.6. Instruções de utilização e de manipulação:** O conteúdo de uma saqueta deve ser dissolvido num copo com água e tomado uma vez por dia, de preferência às refeições. **7. Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado:** LABORATORIOS DELTA, LDA-Rua Direita de Massamá, 148-2745-751 MASSAMÁ. Medicamento sujeito a receita médica

Sob licença de Laboratórios Delta, Lda.

Apresentações	PVP/IVA	Regime Geral			Regime Especial		
		Estado	Utente	Comp (Estado)	Estado	Utente	Comp (Estado)
Viartril-S 1500 mg. X 20 saquetas	2.557\$01	1.790\$00	767\$00	70%	2.173\$00	384\$00	85%

Revisto em Dezembro de 1999



ROTTA Farmacêutica - Rua Direita de Massamá, 150 - 2745-751 MASSAMÁ
Capital Social: 10.000.000\$00 - Cont. nº 501 934 855
Matriculados na Cons. do Reg. Comercial de Sintra sob o nº 4775

Termalismo nas Doenças Reumáticas: Panaceia ou Placebo?

Margarida Alexandre*, Armando Malcata**

RESUMO

A utilização das águas termais com fins terapêuticos data de há vários séculos. Apesar de no século XX ter ocorrido uma verdadeira revolução na Medicina, pelo advento de novos meios, a terapêutica termal continua a ter um papel coadjuvante no tratamento de diversas afecções. Existe em Portugal um elevado número de estâncias termais, com águas de composição físico-química diferente, com indicações e contra-indicações próprias. Apresentam-se os resultados de diversos trabalhos em várias patologias reumáticas.

INTRODUÇÃO

O benefício da terapêutica termal em Reumatologia é actualmente tema de debate, em face do progresso científico a que se assistiu nos últimos anos e do advento de novas terapêuticas farmacológicas.

Por sua vez, face a estas, a confirmação da eficácia e do interesse da terapêutica termal é de difícil demonstração, pelo facto de a execução de estudos controlados contra placebo ou em dupla ocultação ser em si mesma difícil de concretizar. Para além disto, a terapêutica termal integra um complexo programa que excede o simples efeito da balneoterapia, sendo por isso difícil de apreciar a sua eficácia específica.

Desde a antiguidade que as águas termais têm sido utilizadas com objectivo terapêutico. Da mitologia veio-nos a descrição de que Minerva aconselhou Hércules a banhar-se em determinadas águas para se aliviar da fadiga. Marte, ferido, foi tratado pelas águas de uma fonte conhecida da deusa Hebe.

Heródoto, pai da história, estabeleceu, 450 anos a.C., certos princípios da cura balneária: 21 dias de cura, selecção das águas segundo a época do ano, modo de administrar os banhos. Celso

resumiu por escrito os conhecimentos desde Hipócrates, sobre o emprego higiénico e terapêutico das águas. Com Hipócrates a utilização das águas termais tinha mais do que um objectivo higiénico, sendo considerada como benéfica na cura de muitas doenças. Os Romanos usavam a balneoterapia com objectivo terapêutico na patologia ortopédica. D. Afonso Henriques fundou um balneário na terra de Lafões (S. Pedro da Sul)¹ e D. Leonor, no século XV, o Hospital termal das Caldas, daí "Caldas da Rainha".¹ Depois de um período em que caiu em desuso, houve novo ressurgimento da utilização das águas termais a partir do século XVI.

CONCEITOS EM TERMALISMO

É necessário clarificar os diferentes termos usados em termalismo.

A hidroterapia é a utilização de quaisquer águas com fins profilácticos, curativos e de reabilitação;

A crenoterapia é a utilização interna ou externa, não de uma água vulgar, mas sim das águas minero-medicinais, com fins profilácticos, curativos e de reabilitação;

A talassoterapia é a utilização terapêutica das águas do mar ou de lagos salgados;

A peloidoterapia é a utilização tópica de pelóides ou lamas.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia, responsável pelo Sector de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Uma água mineral natural é uma “água bacteriológicamente sã, tendo por origem uma toalha ou jazida subterrânea, e proveniente duma fonte exploradora por uma ou várias emergências naturais ou por perfuração” (definição da CEE).

Uma água minero-medicinal é uma “água mineral natural cuja composição físico-química mostra que é susceptível de aplicação terapêutica” (legislação Portuguesa).

CARACTERÍSTICAS DAS ÁGUAS MINERO-MEDICINAIS

As águas minero-medicinais classificam-se de acordo com a temperatura, pressão osmótica, radioactividade, composição química e mineralização.

CARACTERÍSTICAS DAS ÁGUAS MINERO-MEDICINAIS

- Temperatura: Hipotermais (temperatura <25°)
Mesotermais (temperatura >25° e < 35°)
Termais (temperatura >35° e <40°)
Hipotermais (temperatura >40°)
- Pressão osmótica: Hipertónicas
Isotónicas
Hipotónicas
- Radioactividade: Não radioactivas (radão < 2mµ C/ L)
Radioactivas (radão > 2mµ C/ L e < 5 mµ C/ L)
Fortemente radioactivas (radão > 5mµ C/ L)
- Composição química:
Bicarbonatadas (bicarbonatos > 600 mg/L)
Sulfatadas (sulfatos > 200 mg/L)
Cloretadas (cloretos > 200 mg/L)
Sulfúreas (enxofre titulável > 1 mg/L)
- Mineralização: Sódicas (sódio > 200 mg/L)
Cálcicas (cálcio > 150 mg/L)
Magnesianas (magnésio > 50 mg/L)
Fluoradas (flúor > 1 mg/L)
Ferruginosas (ferro > 1 mg/L)

Aciduladas ou Carbogosasas (gás carbónico livre > 250 mg/L) Hipomineralizadas (mineralização total < 500 mg/L)

As águas que mais comumente se utilizam na terapêutica das afecções reumatológicas são as sulfúreas hipertermais (sem dúvida as de maior destaque) e as radioactivas e também as cloretadas sódicas hipertermais e as cálcicas (sulfatadas ou bicarbonatadas) hipertermais.

As estâncias termais com **águas sulfúreas sódicas** são: Alcafache, Aregos, Cabeço de Vide (Fronteira), Caldas da Saúde (S.Tirso), Canavezes, Carvalhal (Castro Daire), Cavaca (Aguiar da Beira), Eirogo (Barcelos), Unhais da Serra (Covilhã), Vizela, Entre-os-Rios, Felgueira, Marco de Canavezes, Monção, Manteigas, Moledo (Régua), Monchique, S. Gemil, S. Jorge (S. Maria da Feira), S. Pedro do Sul, S. Vicente e Taipas. As termas das Caldas da Rainha, presentemente encerradas, são termas de **águas sulfúreas cálcicas**.

São exemplos de **águas hipertermais radioactivas** as das Furnas dos Açores, Chaves, S. Pedro do Sul, Vizela e Aregos.

As outras águas referidas têm actualmente pouca utilização nos reumatismos, a não ser quando são simultaneamente quentes ou carbogosas.

Com **águas cloretadas sódicas** existem as estâncias termais de Azenha, Castelo de Vide, Cucos, Envendos e Piedade.

As **águas bicarbonatadas cálcicas** (estâncias de Melgaço, Moura e Vimeiro) e as **águas sulfatadas cálcicas** (estâncias da Curia e Monte Real) têm, entre outros, um efeito estimulador da diurese, motivo pelo qual têm maior aplicação nas doenças metabólicas, nomeadamente gota e hiperuricémia.

TRATAMENTO TERMAL EM REUMATOLOGIA

Indicações da crenoterapia nas afecções reumatológicas:

- Osteoartroses (águas hipertermais radioactivas, especialmente as sulfúreas e as que têm pelóides)

- Reumatismos abarticulares (preferir as estâncias onde se pratique crenocinesiterapia e que sejam dotadas de pelóides)

- Artropatias inflamatórias: artrite reumatóide e as espondilartropatias seronegativas, em fase não agudizada (águas hipertermais radioactivas e, para o caso da artrite psoriática e fases precoces da artrite reumatóide, as estâncias com pelóides)

- Artrites metabólicas (particularmente a gota): a crenoterapia está particularmente indicada na prevenção ou tratamento da litíase úrica (águas bicarbonatadas sódicas, sulfatadas cálcicas ou hipomineralizadas) e no tratamento das sequelas osteo-articulares (águas sulfúreas e hipertermais com pelóides)

- Sequelas de traumatismos

- Psoríase (no contexto da artrite psoriática ou não)

A duração da cura termal deve ser de 14 a 21 dias, procedendo-se à utilização das águas minero-medicinais e técnicas crenoterápicas e de medicina física e reabilitação que se considerem adequadas.

São **contra-indicações** à terapêutica termal:

- Surto de agudização das doenças reumáticas
- Artrites infecciosas e processos infecciosos crónicos

- Conectivites (LES, Esclerodermia, Polimiosite ou Dermatomiosite, etc.)

- A existência de patologias cardíaca, hepática ou renal graves, diabetes mellitus não controlada, determinadas afecções neurológicas graves e incapacidade mental séria, doenças infecto-contagiosas, patologia vascular periférica importante ou outras doenças gerais graves.

Desaconselha-se a prática de termalismo a mulheres grávidas e a doentes com afecções malignas ósseas ou outras.

Consideram-se **riscos da crenoterapia**:

- Agravamento de processos inflamatórios, infecciosos ou funcionais

- "Crise termal" - mal estar geral, cefaleias, insónia, febre, sudorese, alterações gastrointestinais e, geralmente, agravamento dos sintomas que motivaram a cura termal. Pode surgir entre o 5.º e 8.º dias de tratamento termal, mais frequentemente quando este não foi correctamente adaptado às condições individuais.

Riscos decorrentes de um erro na escolha da estância termal ou das técnicas aplicadas: a aplicação de pelóides a temperaturas de 40-45º C poderá agravar as lesões de psoríase.

TÉCNICAS CRENOTERÁPICAS

Compreendem o conjunto de técnicas, ditas internas e externas, pelas quais se procede à utilização e aplicação das águas minero-medicinais.¹

As **técnicas internas** consistem:

1) Ingestão das águas, com escasso valor em Reumatologia, pela preferência dada às águas sulfúreas, com sabor e odor característicos.

2) Injecções de água, pouco utilizadas entre nós.

As **técnicas externas** compreendem:

1) **Banho** - geral (banheira ou piscina) ou local (manilúvio e pedilúvio, etc.)

- simples ou associado (aerobanho, hidromassagem computadorizada, duche subaquático e cinesiterapia).

2) **Duche** - gerais ou regionais

- simples ou associado a massagem

(duche de jacto ou em leque, duche circular, duche massagem de Vichy ou de Aix, duche subaquático ou manupediduche).

3) **Vapores** - gerais (aplicação integral) ou parciais (aplicação de vapor a nível das mãos, pés e coluna).

4) **Pelóides** - banhos ou aplicações locais (directa ou envolvidos em telas).

A sua aplicação, preferencialmente matinal, consiste na utilização de lamas, lodos, turfas, limos, fangos, etc. com efeito hiperémico marcado no local da aplicação. Deverá ser seguida de um banho geral e/ou duche geral ou local e de um período de repouso.

5) **Cinesiterapia muscular**: piscina de mobilização, mecanoterapia, musculação e massagem.

6) **Outras**: electroterapia, ultra-sons, correntes galvânicas, farádicas e interferenciais e ionização.

EFEITOS DA TERAPÊUTICA TERMAL

Os benefícios da terapêutica termal advêm dos seus efeitos a vários níveis:

Efeitos mecânicos: a flutuação na água diminui a acção da gravidade sobre as estruturas ósseas e articulares das extremidades inferiores, facilitando, desta forma, a mobilização articular e reeducação musculoesquelética selectiva, por neutralização do peso.³

Efeitos térmicos: as águas hipertermiais promovem o relaxamento muscular e redução das contracturas, têm efeito analgésico e anti-flogístico, contribuindo, desta forma, para uma melhoria da mobilidade articular.³

Efeitos químicos: vários dos efeitos descritos com a terapêutica termal são atribuídos às características das águas minero-medicinais e são a base para a indicação das diferentes estâncias termais para as várias patologias, sendo nesta área que os dados da literatura são mais controversos.

Outros efeitos benéficos obtidos com a terapêutica termal advêm de uma estimulação geral indiferenciada, decorrente de um regime dietético particularmente cuidado, do repouso físico e psíquico e de exercícios orientados. O ambiente envolvente da estância termal (clima, paisagens, diversões) e o elevado nível de expectativas pré-existentes, relativamente à obtenção de bons resultados com a terapêutica termal, são factores contribuintes. Existe, ainda, predisposição para cumprir de forma correcta as indicações dadas e um cuidado particular consigo próprio e com a sua saúde, para o qual o indivíduo se vocaciona durante 14 a 21 dias.

Não negligenciável é também o efeito benéfico que advêm do distanciamento do doente do seu meio ambiente habitual.

Assim, poderemos dizer que os benefícios da crenoterapia resultam das características das águas minero-medicinais, do tratamento físico, das medidas dietéticas e educação sanitária, de medidas sociais e estimulação psíquica.

Considerando todos estes elementos é, de facto, difícil saber qual o factor realmente determinante da eficácia do termalismo, sendo

talvez este o principal motivo pelo qual estudos controlados contra placebo e em dupla ocultação são tão escassos na literatura. Tanto mais que as águas termais são passíveis de distinção pela cor, odor e gosto.

Apesar de relativamente escassos, existem trabalhos publicados acerca da eficácia da terapêutica termal em doentes com lombalgia comum, lombalgia crónica, artrite reumatóide, artrite psoriática e osteoartrose, que descrevemos sucintamente.

LOMBALGIA COMUM

Viana de Queiroz e colaboradores realizaram um estudo prospectivo, aberto, não controlado, em estância termal com água sulfúrea sódica, mesotermal, fracamente radioactiva, durante 14 dias. Os tratamentos efectuados foram a hidromassagem computadorizada, duche de jacto e duche massagem de Vichy. Foram avaliadas a dor, por escala visual analógica, a rigidez matinal lombar, em minutos, a mobilidade da coluna lombar, pelo teste de Schöber e distância dedos-solo, a classe funcional e ainda uma avaliação global pelo médico e pelo doente, antes e no final da cura termal, aos 3 meses e aos 6 meses.⁴

Houve melhoria da dor, da mobilidade da coluna, da avaliação pelo médico e pelo doente e diminuição da rigidez matinal, mantidas aos 6 meses. Sem modificação na capacidade funcional.

LOMBALGIA CRÓNICA

Vários trabalhos têm sido publicados sobre este tema, particularmente em estâncias termais francesas.

1) Guillemin e colaboradores apresentam os dados referentes a um estudo na estância termal de Bains-les-Bains, prospectivo, randomizado, cego, controlado. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente entre o grupo de tratamento (50 doentes) e o grupo controlo (52 doentes), concordando estes últimos em adiar o início da terapêutica termal por um período de 9 meses. Os doentes de ambos os grupos foram

observados regularmente pelos seus médicos assistentes, que prescreveram terapêutica analgésica de acordo com os sintomas referidos pelos doentes.

Os tratamentos efectuados foram a hidroterapia e duche subaquático. Os parâmetros avaliados foram a intensidade e duração da dor, a mobilidade da coluna, a rigidez lombar, classe funcional, consumo de AINEs e analgésicos, procedendo-se à avaliação dos doentes antes da cura termal, no final do tratamento e aos 9 meses.

Houve melhoria das variáveis clínicas, sem significado estatístico para a classe funcional e redução do consumo de analgésicos, no grupo de doentes em tratamento, mantida aos 9 meses.⁵

2) Um outro estudo, do mesmo grupo, foi realizado na estância termal de Vittel, prospectivo, randomizado e controlado (128 doentes em tratamento e 96 no grupo controlo). Avaliaram-se, para além dos parâmetros clínicos, a qualidade de vida (de acordo com o Duke Health Profile), padrões de ansiedade e depressão, no início e no final da cura termal e aos 3 meses.

Constatou-se que, para além da melhoria dos parâmetros clínicos, também houve melhoria dos parâmetros psicológicos, mantidas aos 3 meses.⁶

3) Um trabalho, realizado na estância termal de Saint-Nectaire, prospectivo, randomizado e controlado, concluiu por uma melhoria da globalidade dos parâmetros clínicos, verificando-se redução do consumo de analgésicos e melhoria do Teste Schöber (de forma tardia, aos 6 meses). Neste trabalho 59 doentes foram submetidos a terapêutica termal, mantendo quando necessário, o consumo de AINEs e do grupo controlo fizeram parte 62 doentes, que mantiveram a terapêutica com AINEs e concordaram em adiar o início da terapêutica termal.⁷

4) Konrad e colaboradores, realizaram um estudo prospectivo, randomizado, em que 158 doentes com história de lombalgia crónica, foram divididos em três grupos, que realizaram tratamentos diferentes: balneoterapia, tracção subaquática e massagem subaquática. A duração do tratamento foi de quatro semanas e os doentes foram seguidos por

um período de doze meses. Houve redução da dor e da prescrição de analgésicos nos três grupos. Sem alteração da mobilidade da coluna. Ao fim de um ano o consumo de analgésicos era significativamente inferior ao do grupo controlo.⁸

ARTRITE PSORIÁTICA

Sukenik e col. descrevem um estudo com 166 doentes com psoríase e artrite psoriática, que durante 3 semanas foram submetidos a hidroterapia no Mar Morto e exposição aos raios ultravioleta; 146 doentes realizaram adicionalmente banhos em águas sulfúreas e peloidoterapia. Apesar de haver resultados estatisticamente significativos nos dois grupos em relação à maior parte das variáveis, houve um benefício adicional neste grupo em relação ao grupo controlo, constituído por 20 doentes.¹⁴

De forma global, poder-se-à dizer, pela descrição que foi feita de alguns dos trabalhos da literatura, que a terapêutica termal pode ser considerada benéfica no tratamento das situações clínicas apontadas.

Mesmo em doentes com artrite reumatóide em fase activa há trabalhos que descrevem benefícios do tratamento termal, apesar desta ser considerada actualmente uma contra-indicação formal para a terapêutica termal.

Alguns estudos relativos a doentes com artrose mostram que a hidroterapia com água vulgar oferece à partida benefício por si só, sendo este melhorado com a utilização de águas termais e técnicas crenoterápicas.

O estudo do grupo de Constant e colaboradores, na estância termal de Vittel, corrobora a noção de que os parâmetros psicológicos são claramente melhorados com o tratamento termal, o que de certa forma poderá também contribuir para a melhoria da avaliação que cada doente faz da sua situação clínica e da forma como lida com a sua doença.

CONCLUSÃO

Da revisão feita deste tema tão controverso

ARTRITE REUMATÓIDE

Alguns estudos realizados em doentes com Artrite Reumatóide:

Autores	Desenho do estudo	Tratamentos	N.º	Seguimento	Efeito
Sukenik e col ⁹	P, R, NDC	Pelóides diários Hidroterapia diária em águas sulfúreas Os dois anteriores Controlo	40	3 M	Melhoria nos 3 grupos tratados
Sukenik e col ¹⁰	P, R, NDC	Banho diário (Mar Morto) Banho diária em águas sulfúreas Os dois anteriores	36	3 M	Melhoria nos 3 grupos tratados
Sukenik e col ¹¹	P, R, DC	Banhos no Mar Morto (I) Banhos em solução de (II) cloreto de sódio	30	3 M	Melhoria grupo I
Sukenik e col ¹¹	P, R, DC	Pelóides diários (I) Falsos pelóides diários (II)	28	3 M	Melhoria grupo I
Elkayam e col ¹²	P, R, NDC	Pelóides e hidroterapia águas minero-medicinais Banhos em água vulgar	41	3 M	Melhoria nos 2 grupos
Gunther e col ^{3,13}	P, NR, NDC	Banhos em águas radioactivas Banhos em água vulgar	20	Não	Melhoria nos 2 grupos
Steiner e col ^{3,13}	P, NR, NDC	Hipnoterapia, exercícios, electroterapia (I) Hidroterapia em águas termais, massagem, exercícios (II)	24	1 ano	Melhoria nos 2 grupos
Von Svarcov e col ^{3,13}	P, NR, NDC	Hidroterapia (I) Massagem (II) Pelóides (III)	45	Não	Melhoria grupos I e III
Landewe e col ^{3,13}	P, NR, NDC	Banhos em águas termais Banhos em água vulgar	46	Não	Melhoria nos 2 grupos

P- prospectivo; R- randomizado; NR- não randomizado; DC- duplamente cego; NDC- não duplamente cego

pretendemos sublinhar que “a crenoterapia não é uma panaceia para os reumatismos, mas antes uma terapêutica complementar menos tóxica e menos traumatizante, que não tem a pretensão de curar mas, pelas vantagens e resultados, de melhorar o doente”.¹⁸ Deverá ser considerada adjuvante da terapêutica convencional para a concretização dos objectivos que desejamos para os doentes reumáticos: melhoria da dor, preservação da função, prevenção da deformidade e manutenção da qualidade de vida e do desempenho profissional.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Teixeira, F: Terapêutica Termal dos Reumatismos. Publ. do Inst. Clim. Hidrol. da Univ. Coimbra, 1971-82; 25:83-98
- 2 - Teixeira, F: Capacidade da Terapêutica Hidrológica em Portugal. Publ. do Inst. Clim. Hidrol. da Univ. Coimbra, 1984; 27:5-21
- 3 - Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M: The Role of Spa Therapy in Various Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999; 25, n.º 4
- 4 - Miranda Rosa C, Gaião L, Saraiva F, Silva J, Malcata A, Viana Queiroz M: Estudo da acção da água minero-medicinal das Caldas da Felgueira no tratamento das lombalgias associadas a espondilartrose lombar. *Actas Científicas - Reumatologia - Termas das Caldas da Felgueira*, 1996.
- 5 - Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulange M: Short and Long-term Effect of Spa Therapy in Chronic Low Back Pain. *Br J Rheumatol* 1994; 33:148-151
- 6 - Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M: Use of Spa Therapy to Improve the Quality of Chronic Low Back Pain patients. *Med Care* 1998 Sep.; 36(9):1309-1314

OSTEOARTROSES

Alguns estudos realizados em doentes com osteoartrose:

Autores	Esquema do estudo	Tratamentos	Articulação em estudo	N.º	Seguimento	Efeito
Sukenik e col ³ de NaCl	P, R, DC	Banhos Mar Morto Banhos em solução	Joelho	26	1 M	Melhoria nos 2 grupos
Machtey e col ³	P, NR, NDC	Banhos Mar Morto Banhos Mar Morto com diferentes concentrações de sal	Joelhos Anca Coluna	459	Não	Melhoria nos 2 grupos
Elkayam e col ³	P, NR, NDC	Banhos diários em água mineral e pelóides	Joelhos	12	6 M	Melhoria
Wringle e col ¹⁵	P, R, DC	Banhos água mineral e pelóides (I) Banhos água mineral e falsos pelóides (II) Banhos água vulgar e falsos pelóides	Joelhos	33	20 S	Melhoria nos 3 grupos, maior no grupo I
Szucs e col ¹⁶	P, R, DC	Banhos água termal (I) Banhos água vulgar (II)	Joelhos grupo I	62	Não	Melhoria
Forestier ¹⁷	P, NDC	Tratamento em função da patologia individual	Joelhos ¹ Anca ² 1 e 2	70	8 M	Melhoria
Kannan e col ³	P, NR, NDC	Compressas quentes com 30% água Mar Morto (I). Compressas quentes Com 1,25% água Mar Morto (II)	Joelhos	50	Não	Melhoria nos 2 grupos superior grupo I
Sylvester e col ¹³	P, R, NDC	Hidroterapia e exercícios (I) Electroterapia e exercícios (II)	Anca	14	6 S	Melhoria superior grupo I
Green e col ¹³	P, R, NDC	Exercícios em casa Exercícios em casa e hidroterapia	Anca	47	18 S	Melhoria nos 2 grupos

P- prospectivo; R- randomizado; NR- não randomizado; DC- duplamente cego; NDC- não duplamente cego

7 - Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M: Effectiveness of Spa Therapy in Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *J Rheumatol* 1995 Jul.; 22(7):1315-1320

8 - Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I: Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun.; 51(6):820-822

9 - Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J: Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at Dead Sea area. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 99-102

10 - Sukenik S, Neumann L, Flusser D, e col.: Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. *Isr J Med Sci* 1995;31:210

11 - Sukenik S, Neumann L, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J: Dead Sea bath for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990 Jul-Aug.;8:353-357

12 - Elkayam O, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Caspi D, Segal R, Fishel B, Yaron M: Effect of Spa Therapy in Tiberias on Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991 Dec.;18(12): 1799-1803

13 - Verhagen AP, de VET HCW, de Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Knipschild PG: Taking Baths: The Efficacy of Balneotherapy in Patients with Arthritis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 1997 Oct.;24(10): 1964-1971

14 - Sukenik S, Giryas H, Halevy S, Neumann L, Flusser D, Buskila D: Treatment of Psoriatic Arthritis at the Dead Sea. *J Rheumatol* 1994 Jul.;21(7): 1305-1309

15 - Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M: Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995; 15(2): 65-68

16 - Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szoor I, Genti G, Balint G: Double-blind Trial on the Effectiveness of the Puskokladany Thermal Water on Arthrosis of the Knee-Joints. *J R Soc Health* 1989;109:7

17 - Forestier R: Efficacité de la cure thermale d' Aix-les-Bains. Étude prospective sur 70 gonarthroses et coxarthroses. *Presse termal Clim*, 1996;133(4): 227-233

18 - Teixeira F: Fundamentação teórica da crenoterapia e indicações clínicas do doente reumático. *Reumatol multidisciplin* 1986;19 (10): 3-7

Cartas ao Editor

**Exmo. Senhor Editor
da Acta Reumatológica Portuguesa**

(C.c. Presidente da Direcção da S.P.R.)

Em devido tempo e com a concordância da Assembleia Geral dos Sócios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, reunidos em Vilamoura, em Outubro de 1999, foi à Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia cometida a tarefa de iniciar um processo tendente à revisão dos Estatutos da SPR, considerados pela maioria dos Sócios presentes, desajustados da realidade actual ou até com alguns erros ou imprecisões que interessa rever, integrando esse compromisso o Programa de Actividades da Direcção da SPR.

Como é do seu conhecimento foi decidido encarregar o Director da SPR, Dr. Paulo Reis dessa tarefa, o que o nosso colega fez com a prontidão e eficácia que todos lhe reconhecemos.

Em tempo devido foram-lhe enviadas sugestões e propostas de alteração de Estatutos.

Estranhamente, no entanto até à data ainda que ocasiões não tenham faltado não foi desencadeada a Assembleia Geral necessária para Revisão dos Estatutos.

Dado que se aproxima um novo Acto Eleitoral e algumas das propostas de Revisão dos Estatutos podem ter implicações na composição dos Corpos Gerentes, ou até condicionar candidaturas à SPR, importa que para todos os efeitos a Revisão dos Estatutos seja feita antes do próximo Acto Eleitoral cujo significado e importância não deve ser afectada pela presunção de que a Revisão dos Estatutos não é feita de uma forma justa e atempada.

*Dr. José Canas da Silva
Reumatologista*

**Exmo Senhor
Prof. José António Silva**

**Editor da Acta Reumatológica Portuguesa
Funchal, Agosto de 2000**

Exmo. colega,

Venho por este meio solicitar-lhe a publicação da carta que me foi enviada pelo Dr. José Canas da Silva, conforme pedido do próprio, bem como do esclarecimento que se segue, para o qual solicito destaque igual ao que a supra-referida carta vier a merecer.

Assim, e na qualidade de Presidente da Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia cumpre-me prestar, a todos os sócios, bem como ao Dr. José Canas da Silva, os seguintes esclarecimentos:

1- O programa de actividades da actual Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, por mim proposto e aceite, na generalidade, aos actuais Directores da nossa Sociedade, foi elaborado e apresentado em Junho de 1998, e dele consta a eventual revisão dos Estatutos da Sociedade, embora sem visar, à partida, qualquer alteração dos seus corpos gerentes. Dado que o Dr. José Canas da Silva, aparentemente, está consciente deste facto, não posso deixar de estranhar que queira atribuir à Assembleia Geral da Sociedade Portuguesa ocorrida em Vilamoura, em Outubro de 1999, a iniciativa de desencadear o respectivo processo. Ainda mais estranho é o facto de afirmar saber, como é verdade, que o Dr. Paulo Reis foi encarregue pela actual Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia de conduzir esse processo, facto aliás publicamente anunciado pelo próprio na aludida Assembleia Geral, conforme consta do último parágrafo da respectiva acta. Refira-se, a propósito, que da mesma acta não consta nenhuma orientação à Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, no sentido de rever os Estatutos.

2- O vertido nos 2.º e 3.º parágrafos da carta do Dr. José Canas da Silva é, no mínimo, insólito: sabe este colega - que não os Directores da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, eu próprio incluído - que o Dr. Paulo Reis já realizou todas as acções de que foi encarregue, e nomeada e presumivelmente que eu (já que a carta me é dirigida) teria tomado conhecimento, "Em tempo devido", das sugestões e propostas de alteração de Estatutos. Não fora a gravidade da acusação, e poderia até rir-me com estas afirmações!

3- Finalmente, apresento um resumo cronológico das acções levadas a cabo pela actual Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, com referência às Actas das reuniões em que as mesmas foram discutidas ou deliberadas, e

que estão disponíveis para consulta, acerca desta matéria. O número de vezes que o tema foi abordado em reunião da Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, é um indicador fiável da importância e atenção que este assunto tem merecido.

a) Inclusão da Revisão dos Estatutos, como uma das 11 áreas de Delegação de Competências da actual gestão, nos diversos Directores, no âmbito da discussão do programa de acção definitivo da actual Direcção (Acta n.º 3).

b) Delegação no Dr. Paulo Reis do mandato para tomar as iniciativas necessárias com vista à prossecução daquele objectivo (Acta n.º 6).

c) O Dr. Paulo Reis efectuou dois mailings aos Sócios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, em 7 de Dezembro de 1999 e 31 de Janeiro de 2000, nos quais foram enviados os actuais Estatutos e se solicitavam sugestões. Estes mailings receberam fraquíssima adesão por parte dos Sócios, tendo sido escasso o número de sugestões recebidas (Actas n.º 7 e 8).

d) Foi decidido solicitar pareceres jurídicos sobre a matéria, tendo sido autorizados a fazê-lo, o Dr. Paulo Reis e eu próprio, a expensas da Sociedade (Acta n.º 10).

e) Aguarda-se o parecer solicitado pelo Dr. Paulo Reis, tendo eu sido portador de um parecer, que apresentei, na reunião convocada para o dia 29 de Julho de 2000 (Acta n.º 11).

4- Antes de terminar não posso deixar de manifestar a minha enorme perplexidade por, após se terem realizado vários actos eleitorais à luz dos actuais Estatutos, um membro de pleno direito da nossa Sociedade considere que a manutenção daqueles é um factor de injustiça e condicionamento de apresentação de candidaturas ao próximo acto eleitoral. Não consigo perceber em que medida uma candidatura do Dr. José Canas da Silva, ou qualquer outro Sócio, possa estar a ser prejudicada. Perante tal posição pública, sem qualquer dúvida evoco aqui o meu direito à indignação e a considerar altamente ofensivo, para a Sociedade Portuguesa de Reumatologia e para os seus Órgãos Sociais, passados, presentes e certamente futuros, que foram ou serão eleitos à luz dos Estatutos legalmente em vigor o teor das afirmações produzidas pelo Dr. José Canas da Silva.

Sem outro assunto, apresento a V. Exa. os melhores cumprimentos,

O Presidente da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Mário Rodrigues

NOTA DO EDITOR

A Acta Reumatológica Portuguesa solicita e agradece informação atempada de eventos nacionais de potencial interesse para os nossos leitores.

XXI CURSO DE REUMATOLOGIA

Data: 6 e 7 de Outubro de 2000

Local: Auditório dos Hospitais da Universidade. Coimbra.

Organização: Serviço de Medicina III e Reumatologia. H.U.C.

Secretariado: Tel. 239.400439. Fax: 239.400491

e-mail: reuma@huc.min-saude.pt

-
-

3.^{as} JORNADAS DE MEDICINA INTERNA DE COIMBRA

Data: 20 e 21 de Outubro de 2000

Local: Centro Hospitalar de Coimbra

Organização: Fórum de Medicina Interna de Coimbra

Secretariado: Hospital Geral do C.H.C.

– Serviço de Medicina Interna

Tel. 239.800138; Fax: 239.800137

- Doenças Auto-imunes e Reumatismos
- Temas vários de Medicina Interna

Agenda Internacional

2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON SPONDYLARTHROPATHIES

Data: 4 a 7 de Outubro de 2000
Local: Gent. Bélgica.
Secretariado: Fax: 00.32.9.3444010
e-mail: congresses@medcongress.com

5th WORLD CONGRESS ON OSTEOARTHRITIS

Data: 4 a 7 de Outubro de 2000
Local: Barcelona, Espanha.
Organização: OARSI
Secretariado: Fax: 00.1 202 857 1115
e-mail: oarsi@dc.sba.com

DECADE OF BONE AND JOINT ACTIVITY WEEK

Data: 12 a 20 de Outubro de 2000
Local: Lund. Suécia.
Secretariado: Fax: 00.46.46177167
e-mail: bjd@ort.lu.se

64TH AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AGM

Data: 28 de Out. a 2 de Novembro de 2000
Local: Philadelphia. E.U.A.
Organização: A. C. R.
Secretariado: Fax: 00.1.404.6331870
e-mail: www.rheumatology.org

13^{ème} CONGRÈS FRANÇAIS DE RHUMATOLOGIE

Data: 20 a 22 de Novembro de 2000
Local: Paris. França.
Organização: Société Française
de Rhumatologie
Secretariado: Fax: 00.33.1.45863359
e-mail: s.f.rhum@wanadoo.fr

BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY - ULTRASOUND COURSE

Data: 23 e 24 de Novembro de 2000
Local: Cambridge. Reino Unido.
Secretariado: Fax: 00.44.20. 7242 3277
e-mail: julia@rheumatology.org.uk

9th INTENSIVE APPLIED EPIDEMIOLOGY COURSE FOR RHEUMATOLOGISTS

Data: 12 a 16 de Março de 2001
Local: Manchester. Reino Unido.
Secretariado: Fax: 00.44.161.2755043
e-mail: lisa@fs1.ser.man.ac.uk

6th INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Data: 24 a 28 de Março de 2001.
Local: Barcelona. Espanha.
Secretariado: Fax: 00.34.93.4051390
e-mail: congresos@v-iberia.com

ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY

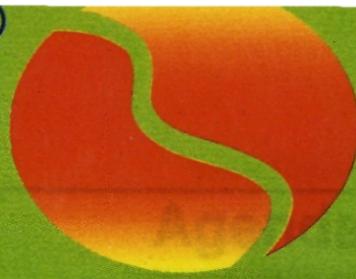
Data: 13 a 16 de Junho de 2001.
Local: Praga. República Checa.
Secretariado: www.eular.org

2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE NEUROENDOCRINE IMMUNE BASES OF THE RHEUMATIC DISEASES

Data: 21 a 23 de Setembro de 2001.
Local: Génova. Itália.
Secretariado: Fax: 00.39.010.3537994
e-mail: mcutolo@unige.it

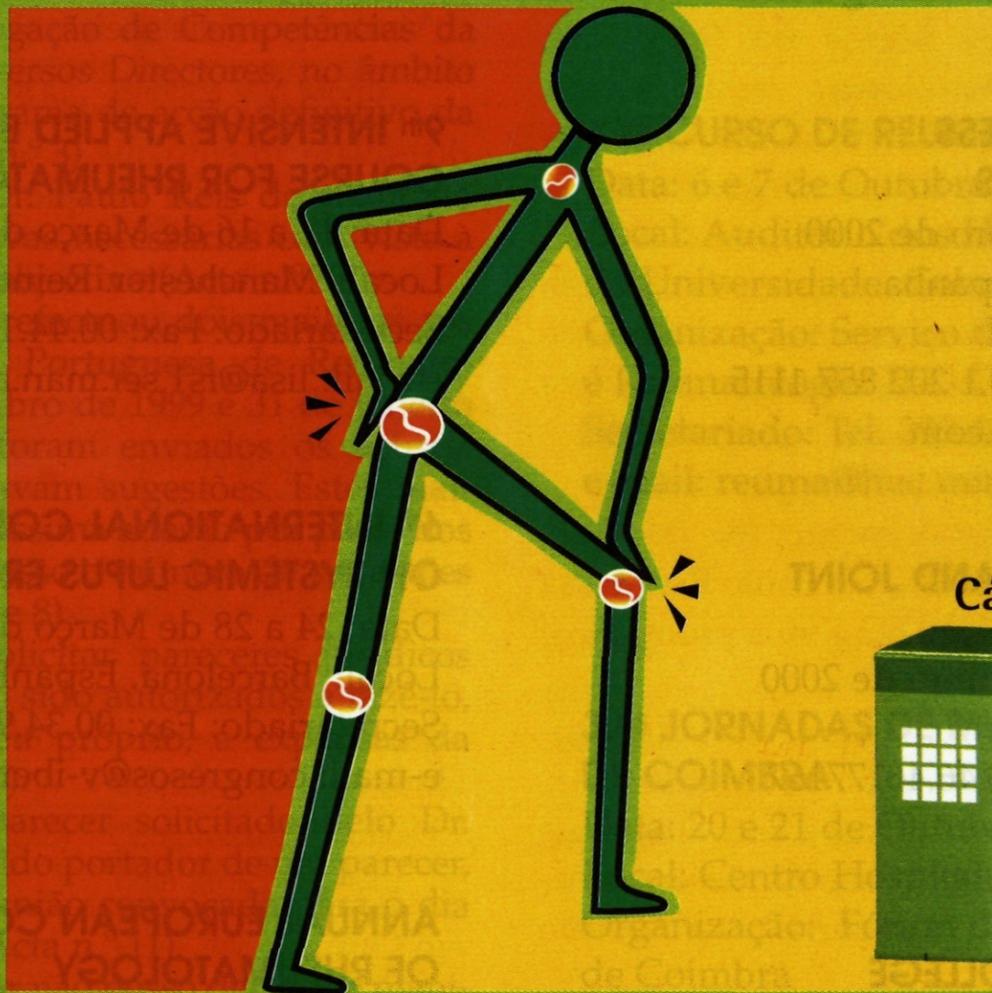
Artrolyt[®]

Diacereína

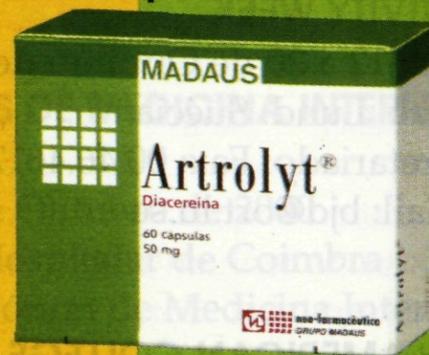


Novo

Na Artrose o 1^o inibidor da interleuquina-1



2 
Cápsulas Dia



Artrolyt[®]

Diacereína

P.V.P.
20 cápsulas 2.772\$00
60 cápsulas 7.069\$00

o doente artrósico volta a ter futuro

ARTROLYT[®]

Composição: Diacereína - 50 mg por cápsula.
Contém lactose.

Propriedades farmacológicas: A Diacereína, pró-fármaco da reína, demonstrou uma actividade inibidora dos sintomas agudos e crónicos de inflamação numa série de ensaios específicos, sem provocar efeitos secundários significativos.

Indicações terapêuticas: Tratamento das doenças articulares degenerativas (osteoartrose).

Posologia e modo de administração

Posologia e duração do tratamento: *Adultos:* 1 cápsula doseada a 50 mg de Diacereína, administrada 2 vezes por dia, por via oral, de manhã e à noite, após as refeições.

A Diacereína é um fármaco sintomático de acção lenta, recomendado no tratamento da osteoartrose. Devido ao seu lento início de acção o efeito analgésico é normalmente observado ao fim de 30 a 45 dias de tratamento. Por conseguinte, o produto deve ser administrado diariamente, por um período mínimo de um mês até que se observem os primeiros efeitos benéficos. A duração máxima do tratamento, sem interrupções, na maioria dos ensaios clínicos até agora efectuados, foi de 6 meses. Deste modo, o tratamento ininterrupto para além de 6 meses deverá ser cuidadosamente controlado.

Os estudos farmacocinéticos efectuados nos doentes idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática, não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos, pelo que não é necessário proceder a qualquer ajustamento da dose recomendada.

Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose recomendada deverá ser reduzida para 50 mg por dia.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à Diacereína ou a substâncias de estrutura semelhante (antraquinonas).

Advertências e precauções especiais de utilização: A Diacereína apenas deve ser administrada aos adultos, dada a inexistência de estudos clínicos, em crianças.

Interações medicamentosas e outras: Os antiácidos de acção local administrados simultaneamente ou uma hora após a administração de Diacereína, reduzem significativamente a quantidade de reína circulante.

Não foi observada nenhuma interacção relacionada com a ligação da reína (metabolito activo da Diacereína) às proteínas, na presença de varfarina, paracetamol, ácido salicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenac, fenbufeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, valproato de sódio, fenitoína, tolbutamida, glibenclamida ou clorpropamida.

A administração concomitante de Diacereína e de antagonistas dos receptores H₂, não altera significativamente os parâmetros farmacocinéticos da reína no plasma e na urina.

Utilização em caso de gravidez e de lactação

Gravidez: Um estudo efectuado em animais de experiência demonstrou um atraso na ossificação embrionária, devido ao efeito maternotóxico em doses elevadas (50-100 mg/Kg/dia). Uma vez que não existem dados disponíveis, no ser humano, recomenda-se não administrar Diacereína durante a gravidez.

Lactação: Recomenda-se não administrar este produto durante a lactação devido à passagem, em proporções mínimas, dos

derivados antraquinónicos para o leite materno. Este facto é demonstrado por bibliografia relevante.

Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas: Não são conhecidos.

Efeitos indesejáveis: Devido às propriedades químicas da Diacereína, poderá ocorrer um efeito laxante, sob a forma de fezes moles e aumento da frequência dos movimentos peristálticos. No entanto, estes efeitos foram bem tolerados na maioria dos casos e tendem a desaparecer ao fim de 2 a 3 semanas de tratamento. Os efeitos observados menos frequentemente foram: coloração forte da urina, gastralgia, meteorismo e diarreia. Num número reduzido de casos observaram-se cefaleias e prurido. Comparativamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), a Diacereína não demonstrou qualquer potencial ulcerogénico para o tracto gastrointestinal.

Sobredosagem

Em caso de sobredosagem pode ocorrer diarreia intensa.

Como medida de intervenção imediata, recomenda-se a reposição de electrólitos.

Toxicidade aguda em animais: A administração oral de doses até 2000 mg/kg não causou letalidade nos ratos nem nos ratinhos. O principal sintoma observado foi a diarreia.

Data da AIM

ARTROLYT 20 e 60 cápsulas - 97/06/07

ARTROLYT 30 cápsulas - 97/11/28

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Informação adicional será disponibilizada a pedido

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 - 154 Lisboa

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

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

O manuscrito deve ser organizado da seguinte forma:

a) Página título (pág. 1)

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

b) Resumo (pág. 2)

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

c) Palavras-chave (pág. 2)

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

d) Texto (pág. 3 e seguintes)

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

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

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

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

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

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

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

Revista

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

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

Capítulo de livro

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

Ex.: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral*

Metabolism. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

Livro

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

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

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

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

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

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. Devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 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. - 1000-154 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 _____

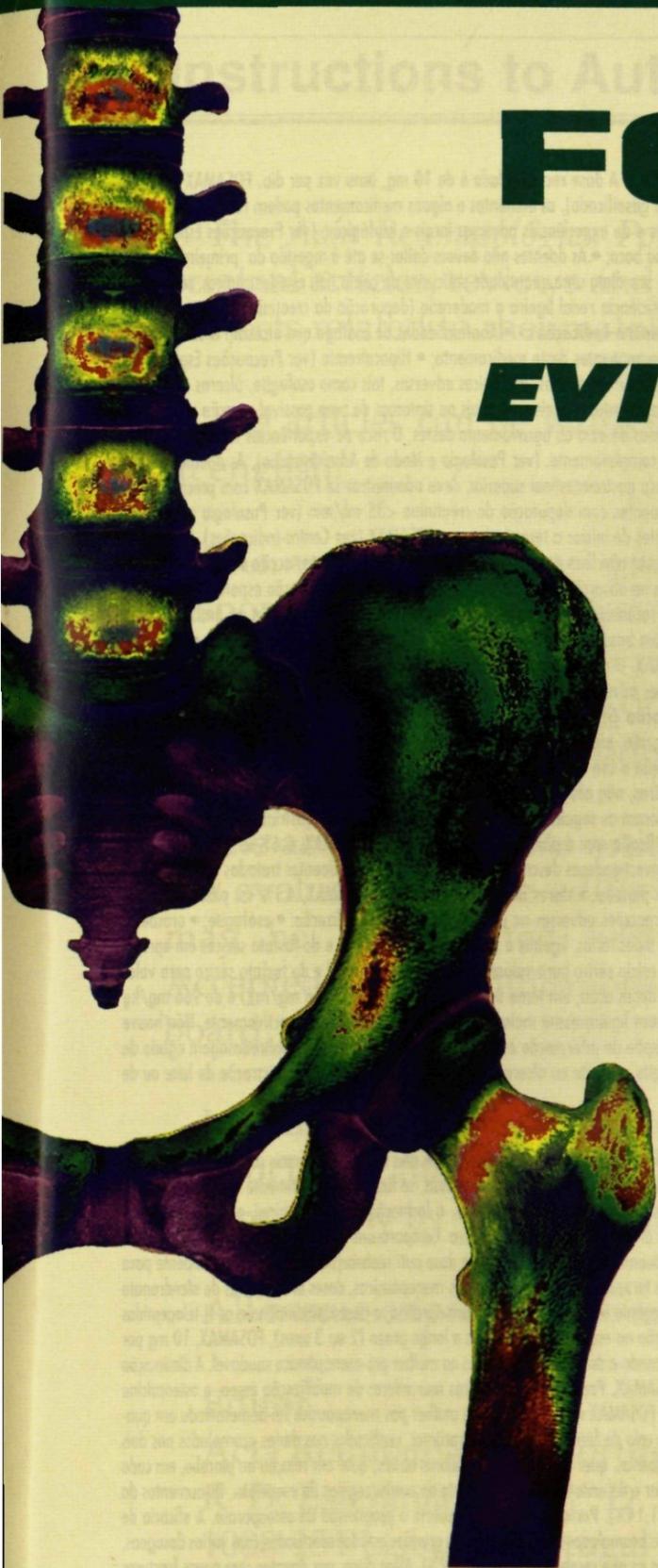
Nome (maiúsculas) _____

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



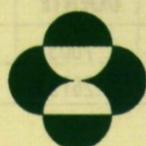
1 comprimido/dia



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 inclui 2027 mulheres com fracturas vertebrais prévias e DMO da anca <0,68g/cm³ determinadas por dexta, 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) foi-lhes administrado suplemento de Ca e vitamina D. O 2.º braço do estudo (mulheres sem fracturas vertebrais prévias) encontra-se ainda em curso.



MERCK SHARP & DOHME

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
1000-154 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 professionally 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.

MOVALIS®

Composição: Cada comprimido contém 7,5 mg ou 15 mg Meloxicam

Apresentação: Comprimidos a 7,5 mg e 15mg; Embalagens com 20 e 60 comprimidos

Categoria fármaco-terapêutica: Anti-Inflamatório não esteróide (X-1); (M: aparelho locomotor);

O Meloxicam é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) da família dos oxicams, que possui

propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. O Meloxicam demonstrou a sua

actividade anti-inflamatória nos modelos clássicos de inflamação. Da mesma forma que no caso

de outros AINEs, desconhece-se o seu mecanismo de acção preciso. Existe, porém, pelo menos,

um modo de acção comum aos AINEs (que inclui o Meloxicam): a inibição da biossíntese das

prostaglandinas, conhecidas mediadoras da inflamação. A comparação, no rato com artrite

adjuvante, entre a dose ulcerogénica e a anti-inflamatória eficaz, confirma a superior margem

terapêutica, no animal, quando por comparação com os AINE's padrão. O Meloxicam inibe a

biossíntese das prostaglandinas, de uma forma mais potente, in vivo, e no local da inflamação

do que na mucosa gástrica, ou no rim. Responsável pela autorização de introdução no mercado:

Boehringer Ingelheim França; Representada em Portugal por Boehringer Ingelheim, Lda. Av.

António Augusto de Aguiar, 104-1º 1069-029 Lisboa. Indicações terapêuticas: Tratamento

sintomático de curta duração das formas agudas de osteoartroses. Tratamento sintomático a longo

prazo da artrite reumatóide (poliartrite crónica) Tratamento sintomático da espondilite anquilosante.

Contra-indicações: NÃO SE DEVE UTILIZAR este medicamento nos seguintes casos:

Hipersensibilidade ao Meloxicam ou a qualquer um dos excipientes do medicamento. Existe uma

possibilidade de sensibilidade cruzada com a aspirina e com outros anti-inflamatórios não esteróides

(AINEs). O Movalis não deve ser administrado a doentes que apresentem sintomas de asma,

pólipos nasais, edema angioneurótico ou urticária após a administração de aspirina ou outros

AINEs. Úlcera péptica activa nos últimos 6 meses ou conhecimento de úlcera péptica recidivante.

Insuficiência hepática grave. Insuficiência renal grave não dialisada. Crianças com menos de 15

anos. Gravidez (ver Gravidez e lactação). Lactação (ver Gravidez e lactação). Hemorragia digestiva,

hemorragia cerebrovascular ou outras lactações hemorrágicas. Efeitos indesejáveis: Aparelho

digestivo: dispepsia, náuseas, vômitos, dores abdominais, obstipação, flatulência, diarreia, estomatite

e esofagite. Mais raramente, podem produzir-se úlceras pépticas, perfurações ou hemorragias

digestivas, as quais podem ser graves. Efeitos hematológicos adversos: alterações do hemograma:

formas descritas casos de anemia, leucopenia, trombocitopenia, em doentes tratados com o

meloxicam. Em alguns casos, foram atribuídos ao tratamento. A associação com outro medicamento

potencialmente mielotóxico e, sobretudo, com o metotrexato, parece ser um factor que favorece

o aparecimento da citopenia. Descreveu-se um caso de agranulocitose num doente tratado com o

meloxicam que recebia, além dele, o metotrexato. Reações cutâneas: prurido, erupção cutânea,

urticária e fotossensibilização. Podem-se desenvolver casos muito raros de reacção bulhosa, eritema

multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Reacções de

hipersensibilidade: Anafilaxias e outros casos raros de angioedema e reacções de hipersensibilidade,

incluindo reacções anafiláticas/anafilóides. Aparelho respiratório: observaram-se crises de asma

em algumas pessoas alérgicas à aspirina ou a outros AINEs. Sistema nervoso central: possibilidade

de sensações de embriaguez, cefaleias, vertigens, zumbidos e sonolência. Aparelho cardiovascular:

edemas, edema dos membros inferiores, palpitações e flush, podem aparecer durante o tratamento.

Aparelho urogenital: possibilidade de surgimento de alterações laboratoriais nas provas que

exploram a função renal (p. ex. aumento da creatinina e ureia séricas). Transtornos bioquímicos

hepáticos transitórios (p. ex. elevação das transaminases ou da bilirrubina). Foram relatados casos

raros de hepatite. Interações medicamentosas e outras interações: Associações não aconselhadas:

Outros AINEs, incluindo os salicilatos em doses elevadas: a administração de vários AINEs ao

mesmo tempo, pode aumentar o risco de úlcera e hemorragia digestiva, através de um efeito

sinérgico. Anticoagulantes orais, heparina e ticlopidina: existe um risco aumentado de hemorragia,

devido à inibição da função plaquetária, e de agressão da mucosa gastroduodenal. É, portanto,

necessária uma estreita vigilância dos efeitos dos anti-coagulantes, no caso de ser implem. É possível evitar

esta medicação concomitante. Lítio: os AINEs aumentam os níveis sanguíneos de lítio, que podem

então atingir valores tóxicos (diminuição da excreção renal do lítio). Portanto, este parâmetro

deve ser vigiado durante o início, a modificação e interrupção do tratamento com o meloxicam.

Metotrexato: os AINEs são susceptíveis de potenciar a toxicidade hematológica do metotrexato.

Observou-se um caso de agranulocitose com o meloxicam num doente tratado concomitantemente

com o metotrexato. Não se estabeleceu uma relação directa com o meloxicam, mas impõe-se

precaução antes de se prescrever esta associação. Neste caso, recomenda-se uma rigorosa

monitorização do hemograma. Dispositivo intra-uterino (DIU): os AINEs parecem diminuir a

eficácia dos dispositivos intra-uterinos. Associações que implicam precauções de Emprego:

Diuréticos: um tratamento com AINEs associa-se a um risco de insuficiência renal aguda em

doentes desidratados (diminuição da filtração glomerular pela diminuição da síntese das

prostaglandinas renais). No caso de prescrição concomitante do meloxicam e de um diurético,

deve assegurar-se a correcta hidratação do doente e vigiar a função renal no início do tratamento.

A nefrototoxicidade da colestiramina pode ser aumentada pelos AINEs devido aos efeitos tóxicos

mediados pelas prostaglandinas. Durante o tratamento concomitante a função renal deve ser

monitorizada. Associações a ter em conta: Fármacos Anti-hipertensores [Bloqueadores-β, inibidores

da enzima de conversão de angiotensina (IECAs), diuréticos]: o tratamento com AINEs pode

diminuir o seu efeito anti-hipertensor através da inibição da síntese das prostaglandinas.

Trombolíticos: existe aumento do risco hemorrágico. A administração concomitante de antiácidos,

cimetidina, β-acetil-digoxina e furosemida não deu lugar a marcadas interações farmacocinéticas

com o meloxicam. A colestiramina acelera a eliminação do meloxicam por meio de um fenómeno

de união a nível do aparelho digestivo. Não podem ser excluídas interações com anti-diabéticos

orais. A FIM DE PODER EVITAR EVENTUAIS REACÇÕES ENTRE VÁRIOS

MEDICAMENTOS, DEVE SISTEMATICAMENTE INDICAR AO SEU MÉDICO

QUALQUER OUTRO TRATAMENTO QUE ESTIVER A FAZER. Precauções especiais

Advertências: Como com todos os AINEs, deve-se-á investigar os antecedentes de esofagite,

gastrite e/ou úlcera péptica, a fim de assegurar a cura total das mesmas antes de iniciar o tratamento

com o meloxicam. Investigar-se-á sistematicamente o possível aparecimento de uma recidiva nos

doentes tratados com o meloxicam e que apresentem este tipo de antecedentes. Os doentes com

sintomas gastrointestinais ou antecedentes de doença gastrointestinal deverão ser monitorizados

em relação às perturbações digestivas, especialmente às hemorragias gastrointestinais. Hemorragias

gastrointestinais ou ulceração/perfuração têm, em geral, consequências mais graves nos idosos.

Podem ocorrer em qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de aviso, ou antecedentes

de efeitos gastrointestinais graves. No caso raro de aparecimento de úlcera péptica ou hemorragia

digestiva em doentes que estejam a tomar Meloxicam, o tratamento com o fármaco deverá ser

interrompido. No caso de se produzirem efeitos muco-cutâneos adversos, considerar-se-á a

suspensão do tratamento com o meloxicam. Sabe-se que podem ocorrer reacções cutâneas graves

e reacções de hipersensibilidade severas com risco de vida provocadas pelos AINEs, incluindo os

oxicams. Em casos excepcionais, os AINEs podem provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite,

necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Como para a maioria dos AINEs, foram reportados

aumentos ocasionais das transaminases séricas, aumentos na bilirrubina sérica ou outros parâmetros

funcionais hepáticos, assim como aumentos na creatinina e ureia sérica, bem como outras alterações

laboratoriais. Na maioria dos casos estas alterações são transitórias e discretas. Se a alteração for

significativa ou persistente, a administração de Meloxicam deve ser interrompida e devem ser

realizadas as investigações apropriadas. Com os AINEs pode ocorrer, indução da retenção de

sódio, potássio e água, bem como a interferência com os efeitos natriuréticos dos diuréticos e

consequente possível exacerbação da condição dos doentes com insuficiência cardíaca e hipertensão.

Precauções: Os AINEs inibem a síntese das prostaglandinas renais que intervêm na manutenção

da perfusão renal, em doentes que apresentam uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e do

volume sanguíneo. Em tais casos, a administração de AINEs pode descompensar uma insuficiência

renal latente. No entanto, a função renal volta ao seu estado inicial depois de interrompido o

tratamento. Este risco afecta todas as pessoas idosas, os doentes com insuficiência cardíaca

congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou insuficiência renal, bem como os doentes

tratados com diuréticos, ou que tenham sido submetidos a grande cirurgia, que provoque um

estado de hipovolémia. Nestes doentes será necessário vigiar cuidadosamente a diurese e a função

renal, durante o tratamento. As reacções adversas são, frequentemente, pior toleradas pelas pessoas

idosas, fracas ou debilitadas, as quais deverão ser submetidas a uma monitorização cuidadosa. Como

para com os outros AINEs, proceder-se-á com precaução nas pessoas idosas cujas funções renal,

hepática e cardíaca se encontram frequentemente alteradas. A dose máxima diária recomendada

não deve ser excedida em caso de insuficiência do efeito terapêutico, nem deve ser adicionado à

terapêutica qualquer outro AINE, pois pode aumentar o risco de toxicidade enquanto que a

vantagem terapêutica não foi provada. EM CASO DE DÚVIDA, NÃO HESITE EM PEDIR

A OPINIÃO DO SEU MÉDICO OU DO SEU FARMACÊUTICO. Gravidez e lactação

Gravidez: Em animais, observaram-se efeitos embrionários letais com doses superiores às utilizadas

na clínica. Recomenda-se não administrar meloxicam durante a gravidez. No terceiro trimestre,

todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a uma toxicidade

cardiopulmonar (hipertensão pulmonar com o encurtamento prematuro do canal arterial) e renal

ou inibir a contração do útero. Este efeito no útero tem sido associado a um aumento da

incidência da distrofia e a atraso no trabalho de parto nos animais. Por conseguinte, qualquer

tratamento com AINEs está absolutamente contra-indicado durante o terceiro trimestre da

gravidez. Lactação: Desconhece-se se o meloxicam passa para o leite materno. Não se deve

administrar o meloxicam a mulheres que se encontram a amamentar. Efeitos sobre a capacidade

de condução e utilização de máquinas: Não existem estudos específicos sobre estes efeitos.

Contudo quando ocorrem efeitos adversos tais como vertigens e tonturas é aconselhável evitar

exercer tais actividades. Posologia e modo de administração: Exacerbação aguda de osteoartroses:

7,5 mg/dia (meio comprimido de 15mg). Se for necessário e no caso de não se produzir nenhuma

melhoria, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia (1 comprimido de 15mg). Artrite reumatóide:

15 mg/dia (1 comprimido de 15mg). Em doentes idosos com artrite reumatóide a dose recomendada

para tratamento a longo prazo é 7,5 mg por dia (meio comprimido de 15mg). Os doentes com

risco aumentado de reacções adversas devem iniciar o tratamento com 7,5 mg por dia (meio

comprimido de 15mg). Espondilite anquilosante: 15mg/dia. NÃO ULTRAPASSAR A

POSOLOGIA DE 15 mg/dia. Em doentes com insuficiência renal grave dialisados: a dose não

deverá ser superior a 7,5 mg por dia (meio comprimido de 15mg). A dose diária total será

administrada numa única toma, com água ou outro líquido, durante uma refeição.

Medicamento sujeito a receita médica.

PREÇOS: 20 Comp. 7,5mg (PVP: 1.825\$ / 9.10 €; Regime Geral: Estado 70%: 1.277\$ /

6.36€; Uteute 30%: 548\$ / 2.7€; Regime Especial: Estado 85%: 1.551\$ / 7.7€; Uteute 15%:

274\$ / 1.3€; 60 Comp. 7,5mg (PVP: 4.440\$ / 23.14€; Regime Geral: Estado 70%: 3.248\$ /

16.2€; Uteute 30%: 1.392\$ / 6.9€; Regime Especial: Estado 85%: 3.944\$ / 19.6€; Uteute 15%:

696\$ / 3.4€); 20 Comp. 15mg (PVP: 3.620\$ / 18.05€; Regime Geral: Estado 70%: 2.534\$ /

12.6€; Uteute 30%: 1.086\$ / 5.4€; Regime Especial: Estado 85%: 3.077\$ / 15.3€; Uteute 15%:

543\$ / 2.7€); 60 Comp. 15mg (PVP: 9.047\$ / 45.12€; Regime Geral: Estado 70%: 6.333\$ /

31.5€; Uteute 30%: 2.714\$ / 13.5€; Regime Especial: Estado 85%: 7.689\$ / 38.3€; Uteute

15%: 1.357\$ / 6.7€).

Ref. Bibliográficas:

(1) New Targets in Inflammation, Bazan, Botting & Vane, 1996 Kluwer Academic Publishers and

William Harvey Press

(2) Data on file

POUPADOR DA **COX-1**

(1,2)

SELECTIVO

PARA

A

COX-2

(1,2)



Movalis®

ACTUA NO SÍTIO CERTO.

Boehringer
Ingelheim

