



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Sofia Manuel Nunes Coutinho
Alterações do Crescimento Ósseo
na Artrite Idiopática Juvenil

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sofia Manuel Nunes Coutinho
Alterações do Crescimento Ósseo
na Artrite Idiopática Juvenil

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Reumatologia Pediátrica

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dr.^a Iva Brito

Revista científica de referência: Arquivos de Medicina

Abril, 2011

FMUP

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Eu, Sofia Manuel Nunes Coutinho, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801097, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2011

Assinatura: _____ *Sofia Coutinho*

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Sofia Manuel Nunes Coutinho

Endereço electrónico: med05097@med.up.pt

Telefone ou Telemóvel: 918829667

Número do Bilhete de Identidade: 13178980

Título da Monografia:

Alterações do Crescimento Ósseo na Artrite Idiopática Juvenil

Orientador:

Dr.ª Iva Humberta Oliveira de Brito

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Reumatologia Pediátrica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2011

Assinatura: _____ *SofiaPoutinho*

Alterações do Crescimento Ósseo na Artrite Idiopática Juvenil

Crescimento e Artrite Idiopática Juvenil

* Coutinho, Sofia Manuel Nunes

* Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Rua Prof. Laurentino Monteiro, n.º 64

4490-676 Póvoa de Varzim

Telemóvel: 918829667

E-mail: med05097@med.up.pt

Agradecimentos: À Dr.^a Iva Brito pelo carinho, dedicação e empenho na orientação da elaboração desta tese de mestrado.

Contagem de palavras

Resumo: 229 palavras.

Abstract: 221 palavras.

Texto principal: 4934 palavras.

Resumo

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática inflamatória mais frequente em idade pediátrica e representa um grupo heterogéneo de artrites inflamatórias crónicas, que ocorrem antes dos dezasseis anos. Esta patologia apresenta uma multiplicidade de características clínicas, imunológicas e imunogenéticas que permitem a sua distinção em oito tipos. Estas diferentes formas clínicas representam, na realidade, entidades distintas com mecanismos fisiopatológicos próprios, que cursam com complicações adversas a curto e longo prazo. O prognóstico depende, assim, das características individuais de cada subtipo.

As repercussões da AIJ ao nível do crescimento, bem como, da composição óssea foram bem documentadas ao longo do tempo. A baixa estatura é frequente nos pacientes com o tipo sistémico ou poliarticular, no entanto, hipercrecimento localizado pode ocorrer no tipo oligoarticular. Pensa-se que os principais factores responsáveis por estas alterações são as citocinas inflamatórias envolvidas na sua fisiopatologia, o uso crónico de corticosteróides sistémicos, a diminuição da ingestão calórica e a limitação funcional. De um modo geral, os mecanismos envolvidos, ainda que não totalmente esclarecidos, interferem com o eixo hormona de crescimento (GH) - factor de crescimento insulina-*like* (IGF)-1, fundamental na dinâmica do crescimento humano.

A minimização do impacto do hipocrescimento na qualidade de vida destes pacientes passa pela implementação de um programa de tratamento multidisciplinar. Este compreende um melhor controlo terapêutico da patologia de base e a utilização da hormona de crescimento, sempre que justificável.

Palavras-chave: doença crónica, artrite idiopática juvenil, crescimento e desenvolvimento, distúrbios do crescimento, hormona de crescimento

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common inflammatory rheumatic disease in childhood and represents a heterogeneous group of chronic inflammatory arthritis, which occurs before the age of sixteen. This disease has a variety of clinical, immunological and immunogenetic features allowing to distinguish eight types. These different clinical forms are, in fact, distinct entities with their own pathophysiology, which present short and long term complications. The prognosis therefore depends on the individual characteristics of each subtype.

The impact of JIA on growth, as well as bone composition, has been well documented over time. Short stature is frequent in patients with the systemic or polyarticular type, however, localized overgrowth may occur in the oligoarticular type. The major factors believed to be responsible for these changes are the inflammatory cytokines involved in the pathophysiology, the chronic use of systemic corticosteroids, decreased caloric intake and functional limitations. In general, the mechanisms involved, although not completely understood, interfere with the growth hormone (GH) - insulin growth factor-*like* (IGF)-1 axis, which are the key in the dynamics of human growth.

As a way to minimize the impact of growth failure in the quality of life in these patients, a multidisciplinary treatment program should be implemented. This will comprehend the best therapeutic management of the underlying pathology and the use of growth hormone, when justified.

Key-words: chronic disease, juvenile idiopathic arthritis, growth and development, growth disorders, growth hormone.

Índice

Lista de abreviaturas e siglas.....	5
Lista de figuras.....	6
Introdução.....	7
Material e métodos.....	9
Fisiologia do crescimento ósseo.....	10
Eixo GH – IGF-1.....	11
Hormonas sexuais.....	13
Etiopatogenia da artrite idiopática juvenil.....	14
Alterações de crescimento na artrite idiopática juvenil: mecanismos implicados.....	16
Inflamação: papel das citocinas.....	16
Corticoterapia.....	18
Nutrição.....	19
Imobilização.....	20
Tratamento das alterações de crescimento induzidas na artrite idiopática juvenil.....	21
Terapêuticas anti-inflamatórias.....	21
Exercício físico.....	22
Hormona de crescimento.....	22
Conclusão.....	24
Referências.....	25
Figuras.....	30

Lista de abreviaturas e siglas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIJ	Artrite idiopática juvenil
ALS	Subunidade ácido-lábil
AP	Proteína activadora
ER	Receptor para os estrogénios
FADD	Proteína associada ao domínio de morte celular FAS
FR	Factor reumatóide
FSH	Hormona folículo-estimulante
GC	Glucocorticóides
GH	Hormona de crescimento
GHR	Receptor específico da GH
hrGH	GH recombinante humana
IGF	Factor de crescimento insulina- <i>like</i>
IGFBP	Proteína de ligação ao IGF
IGF-1R	Receptor de IGF do tipo 1
IGF-2R	Receptor de IGF do tipo 2
IL	Interleucina
ILAR	<i>Internacional League against Rheumatism</i>
IMC	Índice de massa corporal
JAK	Cínase Janus
LH	Hormona luteinizante
MAPK	Proteína cínase activada pelo mitogénio
PIK3	Cínase do inositol trifosfato
SOCS	Supressor das proteínas de sinalização das citocinas
STAT	Transdutor de sinal e activador de transcrição
TNF	Factor de necrose tumoral
Th1	Linfócitos T auxiliares tipo 1

Lista de figuras

Figura 1. Histologia da placa de crescimento.

Figura 2. Diagrama esquemático do eixo GH – IGF-1.

Figura 3. Possível mecanismo de acção das citocinas pró-inflamatórias, corticoterapia e nutrição no crescimento em pacientes com doenças inflamatórias crónicas.

Introdução

As doenças crónicas nas crianças têm uma prevalência variável, que pode rondar os 10 a 20%. Estas comportam, muitas vezes, alterações do crescimento estatura-ponderal, que se correlacionam com a gravidade e a duração da doença (1). A falência do crescimento, nestas crianças, é multifactorial: a malnutrição, comorbilidades associadas como a infecção, terapêuticas instituídas, sobretudo os glucocorticóides (GC) e o processo inflamatório subjacente a algumas têm sido reconhecidos como factores implicados (2, 3).

A artrite idiopática juvenil (AIJ), previamente designada por artrite crónica juvenil, é a doença reumática mais comum nas crianças e abrange um grupo clinicamente heterogéneo de doenças inflamatórias articulares (artrites). Inicia-se antes dos dezasseis anos de idade e persiste por mais de seis meses, sem etiologia conhecida. As dificuldades na classificação demonstram a heterogeneidade desta patologia. A classificação actualmente aceite é a da *Internacional League against Rheumatism* (ILAR), revista em Edmond no ano de 2001, e inclui oito tipos: sistémico, oligoarticular persistente, oligoarticular extensivo, poliarticular com factor reumatóide (FR) positivo e poliarticular com FR negativo, psoriático, relacionado com entesite e indiferenciado. A evolução e o prognóstico, bem como, o tratamento são, pois, muito variáveis (4, 5, 6, 7). A terapêutica farmacológica combina anti-inflamatórios esteróides, não esteróides e imunomoduladores, devendo ser complementada com terapia física e ocupacional (4, 7, 8). No geral, as crianças com AIJ possuem alterações não específicas do padrão de crescimento e diminuição da massa óssea, cuja etiologia é multifactorial. Foi descrito nestes pacientes atraso no crescimento estatural, assim como, hipo ou hipercrecimento localizado, principalmente nos locais de inflamação activa (7, 9). Na AIJ sistémica observa-se, normalmente, atraso do crescimento estatural, enquanto que no tipo oligoarticular se pode verificar hipercrecimento localizado (10, 11).

O processo inflamatório persistente, local e/ou sistémico, e a corticoterapia parecem ser os principais factores etiológicos das alterações de crescimento estatura-ponderal, bem como das alterações da mineralização óssea. Existem, ainda, outros factores que influenciam estes parâmetros como a malnutrição, a imobilização, a atrofia muscular e o atraso do desenvolvimento pubertário (10, 11, 12).

Assim, pretende-se neste estudo, avaliar as alterações do crescimento ósseo nas crianças com AIJ descrevendo aspectos etiológicos, principais mecanismos fisiopatológicos e potenciais abordagens terapêuticas.

Material e métodos

Para a realização deste trabalho foram pesquisados artigos científicos na base de dados da Pubmed, utilizando as seguintes palavras-chave (termos MESH): “*chronic disease*”, “*juvenile idiopathic arthritis*”, “*growth and development*”, “*growth disorders*”, “*growth hormone*”. Assim, foram seleccionados 49 artigos publicados em revistas científicas internacionais com elevado índice de impacto, entre 1999 e 2010.

Fisiologia do crescimento ósseo

O crescimento é um processo biológico que ocorre desde o período intra-uterino até à idade adulta atravessando diversas fases, mas apresentando um padrão semelhante na maioria dos indivíduos saudáveis. O crescimento ósseo é progressivo mas não linear e pode ser dividido em três etapas principais consoante a velocidade em que se processa. No período fetal e primeiro ano de vida pós-natal, a velocidade de crescimento é elevada, atingindo um pico aos dois anos de idade e depois desacelera gradualmente até atingir valores estáveis por volta dos quatro anos. Após esta fase, o crescimento torna-se regular até ao início da puberdade, onde há um novo ganho estatural ao qual se segue novamente uma desaceleração. Este processo é multifactorial, resultando de uma interacção de variados factores (fenótipo, nutrição e ambiente) e sistemas internos (hormonas e factores de crescimento) (13, 14).

A hormona de crescimento (GH) e o factor de crescimento insulina-*like* (IGF)-1 são considerados cruciais no crescimento pós-natal. A velocidade de crescimento intra-uterina é, no entanto, independente da GH, relacionando-se com o ambiente uterino, factores maternos e nutricionais (13, 14, 15, 16).

Durante a puberdade, há activação do eixo hipotálamo – hipofisário – gonadal, aumentando a libertação de hormona folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), das hormonas sexuais e esteróides da supra-renal. Verifica-se, também, acréscimo substancial nos níveis sistémicos de GH e IGF-1. Todos estes factores contribuem para a aceleração da velocidade de crescimento nesta fase (13, 14, 16, 17).

Além dos factores de índole metabólica e endócrina, o crescimento e maturação óssea são influenciados por mecanismos externos associados sobretudo à gravidade e actividade física. A massa e a arquitectura ósseas são amplamente dependentes da força biomecânica proporcionada pelo músculo íntegro. Assim, segundo a teoria mecanostática, o aumento da força muscular máxima durante o crescimento influenciará positivamente o tamanho e a força do osso (12, 14, 16, 18).

O crescimento longitudinal ocorre ao nível da placa de crescimento através de um processo denominado ossificação endocondral, que consiste na formação contínua de tecido cartilaginoso e posterior substituição por tecido ósseo.

A placa de crescimento é uma fina camada de cartilagem localizada nas metáfises dos ossos longos e nas vértebras, sendo constituída por matriz extracelular e condrócitos em diferentes estágios de diferenciação, que se organizam em três camadas: repouso, proliferativa e hipertrófica (Figura 1). Na zona de repouso, proximal à epífise, as células proliferam a um ritmo lento, enquanto na proliferativa a velocidade de replicação é maior, e os condrócitos-filhos organizam-se em colunas ao longo do maior eixo do osso. Este mecanismo de organização temporal e espacial é essencial para a determinação da forma do osso. Após este processo, a divisão celular cessa, os condrócitos hipertrofiam e o seu volume aumenta, à custa do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi. Os condrócitos hipertróficos aumentam a produção de colagénio tipo X, fosfatase alcalina e metaloproteases, alterando a constituição da matriz extracelular e induzindo a sua calcificação. Esta alteração da matriz permite a neovascularização destes tecidos. Ainda antes deste processo se iniciar, os condrócitos sofrem apoptose. A manutenção do osso é depois um processo contínuo de reabsorção óssea pelos osteoclastos e formação de novo osso pelos osteoblastos (14, 15, 19, 20).

Este processo não claramente esclarecido é regulado por factores locais e sistémicos. No entanto, o conhecimento da regulação do eixo GH – IGF-1, das suas interacções com outros factores hormonais e dos mecanismos fisiopatológicos das doenças permite um estudo aprofundado dos mecanismos envolvidos nas alterações de crescimento e possíveis abordagens terapêuticas (13).

- **Eixo GH – IGF-1 (Figura 2)**

A GH é produzida na hipófise e a sua principal função é promover o crescimento longitudinal pós-natal. Esta hormona exerce as suas funções mediante a ligação ao receptor específico (GHR), que existe essencialmente a nível hepático, embora esteja presente em praticamente todos os tecidos. A acção da GH faz-se pela ligação ao GHR que sofre dimerização e leva à activação de uma proteína cínase Janus (JAK)-2, activando outras moléculas sinalizadoras. As principais vias de sinalização intracelular activadas são: proteína cínase activada pelo mitogénio (MAPK), transdutor de sinal e

activador de transcrição (STAT) e cínase do inositol trifosfato (PI3K). Este processo resulta na activação de diversos genes que, por sua vez, codificam factores de transcrição envolvidos no crescimento, proliferação, diferenciação celular, regulação da secreção do IGF-1 e, ainda, da proteína de ligação ao IGF (IGFBP)-3 (13, 14, 21).

A GH estimula directamente a produção de IGF-1 circulante, essencialmente de origem hepática, mas também actua directamente na placa de crescimento, induzindo a síntese de IGF-1 local. A GH possui, ainda, efeitos independentes do IGF-1 (efeito directo) (15, 19, 20).

Os IGF (IGF-1 e IGF-2) são factores de crescimento com acções endócrinas, parácrinas e autócrinas, que incluem promoção do crescimento celular, diferenciação e hipertrofia (22). São encontrados em circulação como complexos ternários, sendo o mais estável formado com a IGFBP-3 e uma subunidade ácido-lábil (ALS). As proteínas de ligação diminuem a biodisponibilidade do IGF-1, parecendo ser inibitórias do crescimento, o que se correlaciona com o seu aumento ao longo da vida. A IGFBP-3 é a mais abundante na circulação e liga aproximadamente 85 a 90% dos IGF circulantes. As suas concentrações são baixas ao nascimento e aumentam durante a infância, atingindo níveis máximos na puberdade. Pensa-se que tem, também, acção independente na regulação do crescimento celular (13, 22)

Os receptores de IGF podem ser do tipo 1 (IGF-1R) e do tipo 2 (IGF-2R). O IGF-1R apresenta afinidade para IGF-1 e IGF-2 apesar de ter sítios de ligação distintos, sendo através deste que são mediadas a maioria das acções conhecidas. O papel do IGF-2R ainda não está totalmente esclarecido. Os IGF podem ainda interagir com os receptores da insulina, embora com menor afinidade. Assim, após ligação a qualquer um dos receptores há activação de tirosina-cínases intrínsecas que conduzem à fosforilação de resíduos tirosina do próprio receptor e de proteínas-substrato associadas, activando diversas vias de sinalização, sendo as mais importantes a MAPK e a PI3K (13, 22).

- **Hormonas sexuais**

As hormonas sexuais têm um papel essencial no crescimento longitudinal, sendo que tanto os estrogénios, como os androgénios apresentam efeitos na placa de crescimento (14, 17). Existem dois tipos de receptores para os estrogénios (ER): ER- α e ER- β , que estão presentes na zona hipertrófica e proliferativa, onde estes exercem o seu efeito de controlo da aceleração e fusão da placa. Ambos, após acoplação ao ligando activam a proteína activadora (AP)-1, que estimula a expressão genética de forma a aumentar a secreção de GH e, ainda, a proliferação e expansão dos condrócitos. O crescimento durante a puberdade é suportado por baixos níveis de estrogénios em ambos os sexos, sendo a fusão e a ossificação mediada por níveis elevados. Este fenómeno varia consoante o indivíduo, no entanto, ocorre mais precocemente no sexo feminino, no qual existem concentrações de estrogénios mais altas. Desta forma, os estrogénios têm um efeito bifásico, parecendo haver discrepância na acção dos dois tipos de receptores (14, 15, 17, 20).

Os androgénios também contribuem para o crescimento durante a puberdade. Parte do seu efeito está provavelmente relacionada com a aromatização em estrogénios nos tecidos periféricos, sendo que por si, os androgénios também podem acelerar o crescimento, independentemente do eixo GH – IGF-1. Esta acção directa na placa de crescimento parece dever-se apenas ao aumento de IGF-1 local e da expressão do IGF-1R (14, 15, 20).

Etiopatogenia da artrite idiopática juvenil

A AIJ é a doença reumatológica mais comum nas crianças e compreende um grupo heterogêneo de formas clínicas com prognósticos variáveis. A distinção dos diferentes tipos relaciona-se principalmente com as manifestações clínicas, o número de articulações atingidas e a presença/ausência de marcadores analíticos por mais de seis meses de doença. A classificação proposta pela ILAR é a mais recente e subdivide a AIJ em oito tipos: sistémico, oligoarticular persistente, oligoarticular extensivo, poliarticular com FR positivo, poliarticular com FR negativo, psoriático, relacionado com entesite e indiferenciado (4, 5, 6, 7). A maior percentagem de doentes, entre 40 a 60%, apresenta o subtipo oligoarticular, cerca de 20 a 25% o subtipo poliarticular, enquanto o sistémico representa aproximadamente 10% dos doentes (4, 7).

A etiopatogenia da AIJ permanece desconhecida. É considerada como doença auto-imune, sendo que uma combinação de factores ambientais e uma certa susceptibilidade imunogenética parecem estar envolvidos. Assim, embora seja evidente a presença de um componente genético em todos os subtipos, o componente ambiental parece ter importância em alguns. A hipótese de uma infecção ser factor desencadeante em indivíduos geneticamente susceptíveis, é atractiva, mas continua por provar (4, 7).

A manifestação clínica *major* desta patologia é a inflamação persistente de uma articulação, traduzida por dor, tumefacção e limitação funcional. Os aspectos fisiopatológicos por detrás desta artrite relacionam-se com o atingimento da sinovial (sinovite), que cursa com aparecimento de líquido sinovial (infiltrado) e hiperplasia/espessamento da mesma (7).

O líquido sinovial está aumentado em quantidade e diminuído em viscosidade, constituindo um infiltrado de células inflamatórias mononucleares, como células T, B, macrófagos, plasmócitos e células dendríticas (4, 7). Verifica-se, também, proliferação de fibroblastos e sinoviócitos macrófago-*like*, bem como, a presença de mediadores inflamatórios. O infiltrado pode ser difuso ou formar aglomerados de células T e B, sendo que estes se encontram, habitualmente, à volta de vasos sanguíneos e são formados por células CD4+, rodeadas por células CD4+, CD8+ e linfócitos B. Assim, no infiltrado há predominância de linfócitos T, nomeadamente, do tipo Th1 (linfócitos T auxiliares tipo 1) e estas células parecem desempenhar um papel central na patogénese da doença.

Resultados de vários estudos mostram que as citocinas do tecido e as células sinoviais apresentam um padrão polarizado para o tipo 1. Parece haver uma forte correlação entre o interferão- γ e a interleucina (IL)-12, o que salienta a função importante desempenhada por esta IL relativamente à indução do perfil tipo 1. Outro indutor de resposta imune tipo 1 é a IL-18, havendo, também, estudos que sugerem a ligação desta ao síndrome de activação macrofágica. A síntese limitada de citocinas tipo 2 parece influenciar o fenótipo desta doença, estando associada a uma actividade reduzida (4).

Vários estudos avaliaram os níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes em pacientes com AIJ e foram descritos níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e factor de necrose tumoral (TNF)- α em todos os subtipos da doença. Relativamente ao perfil de cada uma das categorias, os resultados são controversos, admitindo-se, ainda, a existência de heterogeneidade no mesmo subtipo. Nos doentes com AIJ de início sistémico tem-se verificado uma expressão anormal de IL-1 e IL-6, associadas à actividade da doença e às manifestações sistémicas. A proteína TNF- α foi também detectada no tecido sinovial da maioria dos pacientes e a sua expressão relacionada com o grau de inflamação, parecendo ser mais elevada em pacientes com a forma poliarticular. As enzimas libertadas pelas células inflamatórias do infiltrado podem levar à degradação do colagénio e da matriz de proteoglicanos da cartilagem articular. A activação de osteoclastos é provavelmente o processo final desencadeante da desmineralização e erosão do osso justarticular (4).

Outro aspecto histológico importante é a hiperplasia tecidular consequente à expansão *tumor-like* do tecido sinovial inflamado (pannus), que resulta da proliferação de sinoviócitos e da invasão do tecido sinovial pelas células inflamatórias recrutadas da circulação periférica. Com a progressão da doença, o pannus vai ocupando todo o espaço sinovial aderindo à cartilagem, com consequente degradação, erosão da mesma e do osso subjacente. O crescimento deste tecido inflamatório é suportado pela intensa formação de novos vasos (neovascularização) (7).

Alterações do crescimento na artrite idiopática juvenil: mecanismos implicados

Em geral, as crianças com AIJ apresentam factores de risco que podem levar a alterações do padrão de crescimento (7, 9). Foi descrito nestes pacientes atraso no crescimento, assim como, hipo/hipercrescimento localizado, principalmente nos locais com inflamação activa (10, 11). É importante o reconhecimento precoce desta patologia e uma rápida intervenção de forma a prevenir estas alterações, assim como, deformidades ou lesões articulares (8, 11). Na AIJ sistémica e poliarticular observa-se, normalmente, atraso de crescimento estatural, enquanto no tipo oligoarticular se podem verificar alterações de crescimento localizado, como por exemplo, desigualdade do comprimento dos membros, com aumento do comprimento do afectado (10, 11, 19, 20).

A diminuição da velocidade de crescimento deve-se tanto ao processo inflamatório, com participação de várias citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), como à terapêutica anti-inflamatória associada, especialmente os GC. Apesar da falência de crescimento ter uma etiologia multifactorial, pensa-se que a inflamação é o factor principal, tendo os GC uma acção agravante. O grau de comprometimento depende da idade de início da doença, da sua gravidade, da resposta ao tratamento e do tempo/dose do GC administrado. Outros factores parecem estar implicados e devem ser tidos em conta no estudo da etiologia das alterações de crescimento destes pacientes. O comprometimento nutricional, assim como, a redução da actividade física são factores que parecem ter uma contribuição importante (10, 11)

Assim, interessa conhecer em pormenor a influência de cada um dos aspectos envolvidos.

- **Mecanismos inflamatórios: papel das citocinas**

As citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α parecem estar implicadas nas alterações do crescimento na AIJ, através de mecanismos sistémicos e locais (Figura 3) (19, 20, 23).

O efeito sistémico das citocinas inflamatórias no eixo GH – IGF-1 tem sido reconhecido pela diminuição dos níveis de IGF-1 induzida pela IL-6, sem alterar os níveis da GH. Apesar de a IL-6 ser um indutor de fase aguda, esta diminuição não resulta de um défice de produção de IGF-1, mas de uma diminuição dos níveis circulantes da IGFBP-3. Pensa-se que a diminuição de IGFBP-3 se deve ao aumento da sua proteólise (20, 24). Do mesmo modo, a IL-1 β tem efeitos de inibição do IGF-1 pela diminuição da terceira subunidade do complexo, ALS. Esta interleucina, também, aumenta a IGFBP-

1, que inibe a bioactividade do IGF-1, pois este tem mais afinidade para esta proteína do que para o receptor. Acredita-se que a produção de TNF- α influencia o crescimento, no entanto, não há estudos que especifiquem o tipo de alteração.

Apesar da maioria dos estudos serem efectuados no condrócito articular, os efeitos locais das citocinas inflamatórias no condrócito da placa de crescimento têm sido demonstrados em alguns ensaios (19, 20).

A IL-6 parece exercer efeitos na diferenciação dos condrócitos, reduzindo a síntese de proteoglicanos, agrecano e colagénio tipo II. Ratinhos transgénicos, também, mostraram atraso na formação dos centros de ossificação epifisária (25). A IL-1 β tem efeitos directos nos condrócitos e seu mecanismo, diminuindo a proliferação celular, a síntese de proteoglicanos, agrecano, colagénio tipo II, tipo X e aumentando a apoptose. O TNF- α apresenta efeitos semelhantes à IL-1 β ao diminuir a proliferação celular e a síntese de proteoglicanos em concentrações mais elevadas (20, 23, 26). Ambas as citocinas, IL-1 β e TNF- α , aumentam a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) na placa de crescimento e nos condrócitos, sendo que este pode ser o mecanismo subjacente ao excessivo crescimento endocondral observado no membro afectado de crianças com o subtipo oligoarticular (20).

Os mecanismos pelos quais as citocinas actuam ao nível da placa de crescimento ainda não estão totalmente esclarecidos, porém existem possíveis vias já estudadas (19, 20).

O TNF- α liga-se ao seu receptor iniciando a resposta apoptótica, que, também, é activada através do TNF- α pela proteína associada ao domínio de morte celular FAS (FADD). A IL-1 β diminui a expressão do gene Sox9, que é o factor regulador da diferenciação dos condrócitos e da formação de cartilagem. As citocinas pró-inflamatórias actuam ao nível da esteroidogénese, inibindo-a. Por outro lado, acredita-se que os estrogénios funcionam como inibidores da via da inflamação (19).

Está provado que a IL-1 β e o TNF- α induzem resistência ao IGF-1. Este efeito na via de sinalização do IGF-1 pode dar-se a vários níveis: ligação ao receptor IGF-1R, fosforilação do receptor da insulina, vias de sinalização MAPK, PI3K e fosforilação de Akt (19, 20, 22).

Elevadas concentrações de citocinas também interferem no eixo GH – IGF-1. A IL-1 β e o TNF- α induzem a expressão do supressor das proteínas de sinalização das citocinas (SOCS),

modulando a sinalização da GH. A IL-6 inibe a sinalização da GH no fígado por induzir a SOCS3, mecanismo que pode explicar a resistência à GH observada nas doenças inflamatórias crônicas (20).

- **Corticoterapia**

Os GC são habitualmente utilizados nas doenças inflamatórias crônicas. O recurso aos GC sistêmicos na AIJ é frequente, sobretudo em situações mais complexas de febre, serosite, polissinovite, síndrome da activação macrofágica ou localmente na forma oligoarticular (8). No entanto, resultados de alguns estudos comprovam que o uso prolongado desta terapêutica tem efeito no crescimento linear, implicando perda de estatura final. Esta perda é visível durante a fase activa da doença, altura em que se inicia a terapêutica com corticoterapia, sendo que aquando da descontinuação do tratamento, há um período de ganho estatural (crescimento de recuperação), podendo ser compensatório em alguns casos. De referir, que a carga genética, a gravidade e duração da doença têm influência em possíveis diferenças no padrão de crescimento (27, 28). A estatura final varia entre indivíduos, no entanto, 40% dos pacientes com o subtipo sistémico apresentam uma estatura final cerca de menos 2 desvios padrão e, globalmente, mais de 80% uma estatura menor que a esperada (28).

O hipocrescimento verificado deve-se à interferência no eixo GH – IGF-1. Ocorre diminuição da secreção pulsátil de GH, por aumento da somatostatina e, também, redução da expressão dos GHR nos hepatócitos, causando um certo grau de resistência à GH e conseqüente diminuição dos níveis de IGF-1. Os GC exercem, ainda, uma acção directa na formação óssea na placa de crescimento, aumentando a reabsorção, por estimulação da actividade dos osteoclastos, redução da osteoblastogénese e aumento da apoptose dos osteoblastos maduros (2, 3, 14). A severidade do atingimento deve-se ao tipo de esteróide usado, dose e duração do esquema terapêutico (28, 29).

Nos doentes com artrite sistémica ou poliarticular sob terapêutica sistémica, estudos apresentam resultados que mostram que o uso de pulsos periódicos de corticoterapia intravenosa é uma alternativa com menos efeitos adversos, quando comparado com a toma diária oral (8). Do mesmo modo, comparando doentes que fazem curtos ciclos de GC com aqueles cujo tratamento não passa pela corticoterapia não se encontram diferenças estatisticamente significativas no cálculo da

estatura final (29). No entanto, há, também, evidência da eficácia da injeção intra-articular precoce na artrite oligoarticular na diminuição da taxa de discrepâncias no comprimento do membro. Este facto deve-se ao efeito sentido na redução do pannus, sem provocar efeitos deletérios na cartilagem, sendo este aspecto consistente com o mecanismo para o hipercrecimento localizado relacionado com a sinovite e concomitante hiperemia (30).

- **Nutrição**

O comprometimento do estado nutricional tem sido amplamente discutido como um factor determinante no crescimento linear, mas os factores associados não estão totalmente esclarecidos. Estudos indicam que a malnutrição afecta o eixo GH – IGF-1, diminuindo a produção de IGF-1 e de IGFBP (2, 14). As crianças e adolescentes com AIJ apresentam alterações qualitativas e quantitativas do consumo alimentar. Vários factores contribuem para o estado nutricional, nomeadamente: anorexia, restrições alimentares, má absorção de alguns nutrientes (como a vitamina D), aumento das necessidades energéticas, limitação funcional, redução da actividade física, reacções adversas de alguns fármacos, como alterações gastrointestinais, assim como, a duração e a actividade da doença (31, 32, 33, 34).

Os estudos não são consensuais, mas pensa-se que os subtipos que apresentam valores mais baixos de índice de massa corporal correspondem aos que envolvem maior actividade da doença. Esta relação também é notória na deterioração do estado nutricional nos períodos de maior exacerbação da doença, havendo, geralmente, recuperação nos períodos de remissão (31).

Resultados de alguns estudos revelam que estes doentes apresentam baixo aporte calórico que parece estar associado ao aumento das necessidades em função da actividade da doença. Na fase activa, eleva-se, ainda, a necessidade proteica devido à proteólise muscular e à elevada excreção urinária de nitrogénio. Por outro lado, a ingestão excessiva de proteínas pode conduzir à perda de massa muscular, pois em função da restrição calórica, o excesso de proteínas é desviado para a função energética (31, 33).

Não há estudos que permitam determinar a contribuição dos outros factores para a falência do crescimento, sugerindo que a etiologia deve ser considerada individualmente.

- **Imobilização**

Os efeitos benéficos da actividade física no crescimento e desenvolvimento infantil estão bem reconhecidos. No entanto, resultados de múltiplos estudos mostram que estes doentes com AIJ apresentam limitação funcional importante, com consequente diminuição do nível de actividade física em relação ao mesmo grupo etário. A médio e longo prazo verifica-se atrofia muscular, instabilidade articular, desmineralização óssea, acumulação de gordura e comprometimento das capacidades aeróbia e anaeróbia, com diminuição da qualidade de vida, relacionada não só com o domínio físico, mas também a nível psicossocial (35, 36, 37, 38).

A alteração da capacidade de exercício pode ser explicada pela dor e desconforto presente durante as fases activas da doença, assim como, pela perda de massa muscular. As deformidades articulares, anquilose e alterações degenerativas secundárias ao processo inflamatório, contribuem para a redução, por vezes, drástica da actividade física. As maiores dificuldades são encontradas em pacientes sob corticoterapia e com maior número de articulações afectadas (35, 38).

Tratamento das alterações de crescimento induzidas na artrite idiopática juvenil

A inflamação e a corticoterapia são os factores *major* implicados nas alterações de crescimento a que se assiste nas crianças com AIJ. Assim, recentemente têm sido estudadas formas de prevenir este problema durante a fase activa da doença. Terapêuticas inovadoras, sobretudo biotermotópicas e o uso de GH recombinante humana (hrGH), assim como, terapêuticas anti-inflamatórias mostram-se eficazes na redução das consequências da doença e efeitos laterais da terapêutica com GC de longa duração (3, 39).

A recomendação de actividade física e um planeamento nutricional adequado apresentam efeitos positivos acrescidos, devendo integrar o programa de tratamento multidisciplinar da AIJ (36).

- **Terapêuticas anti-inflamatórias**

A inflamação, mediada por citocinas pró-inflamatórias, parece ser o factor mais fortemente relacionado com o atraso de crescimento e, ainda, um aspecto que modifica a resposta ao tratamento com hrGH. Assim, alguns agentes anti-inflamatórios (anti-TNF- α , anti-IL-1 e anti-IL-6) estão a ser utilizados para controlo da doença e para minimizar o efeito das citocinas no crescimento. Estas terapêuticas representam uma nova alternativa de tratamento que não exclui o uso da GH (8, 39, 40, 41).

Estudos do efeito das terapêuticas biológicas anti-inflamatórias revelam dois aspectos importantes. Se, por um lado, diminuem a inflamação, minimizando os seus efeitos laterais no crescimento, por outro aumentam a velocidade com que se processa (40). Os moduladores do TNF- α apresentam resposta clínica excelente na diminuição da inflamação, podendo diminuir o uso de GC para o mesmo efeito. Apresentam, assim, vários factores que possibilitam um melhor controlo da patologia e deste modo a diminuição das alterações de crescimento (8, 40, 41). O etanercept é o único agente anti-TNF registado para uso pediátrico, apresentando uma boa eficácia associada a um bom perfil de segurança (41).

- **Exercício físico**

O exercício físico resistido, com o objectivo de aumentar a força muscular, é muitas vezes incluído em programas de reabilitação de diferentes tipos de patologias, com eficácia comprovada (37, 38).

Nas crianças com AIJ para a obtenção de melhores resultados é imprescindível a adaptação individual da prescrição, tendo em conta a patologia de base e a capacidade funcional dos indivíduos. De outra forma, pode ter efeitos contraproducentes.

Assim, as recomendações podem variar em relação à intensidade, frequência e duração do exercício, mas os resultados são consistentes em afirmar que programas de exercício permitem a manutenção da função metabólica e força muscular, diminuição da actividade da doença e prevenção da diminuição de massa óssea, além da influência positiva demonstrada ao nível social e de bem-estar. (36, 37).

- **Terapêutica com hormona de crescimento recombinante humana**

Vários estudos mostram resultados promissores da hrGH no aumento da velocidade de crescimento e da estatura em pacientes com AIJ (39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48). O efeito do tratamento é, no entanto, restrito ao período de uso da GH. A resposta é variável, havendo em alguns casos completa recuperação estatural, enquanto noutros apenas se normaliza a velocidade de crescimento, prevenindo-se a perda e mantendo-se a criança no mesmo percentil. Esta variação pode relacionar-se com factores intrínsecos e extrínsecos à própria patologia, como sejam, o subtipo (poliarticular ou sistémico), a gravidade da doença e o esquema inicial de corticoterapia usado ou outras terapêuticas imunossupressoras, bem como a idade do doente. O ganho estatural com esta terapêutica correlaciona-se negativamente com a severidade da inflamação, avaliada por marcadores laboratoriais, e com a dose de GC. Um factor essencial é o início do tratamento com GH antes da puberdade, pois um início tardio não conduz à normalização da estatura final. Quanto mais cedo for iniciado o tratamento, menor é o tempo de exposição da placa de crescimento aos efeitos directos das citocinas e GC (27, 39, 44, 47, 48). As diferenças estaturais encontradas em diversos estudos da

eficácia desta hormona podem, ainda, dever-se à variação da dose usada no respectivo tratamento (entre 0,33 e 0,46 mg/kg/semana).

De referir também, o efeito significativo desta terapêutica na densidade mineral óssea, com melhoria da mineralização e prevenção da ocorrência de osteoporose (45, 46).

O efeito da GH deve-se ao aumento dos níveis de IGF-1 e IGFBP-3 e do seu *ratio*, o que potencia a bioactividade do IGF-1 (42, 43).

Quando se considera esta terapêutica, dois aspectos devem ser tidos em conta: o impacto do tratamento no curso da doença e o efeito diabetogénico de doses elevadas. Em relação ao primeiro aspecto, embora a GH interfira no sistema imunitário, nenhuma mudança significativa foi relatada e acredita-se que não se associa a agravamento de deformidades ósseas preexistentes (39, 44, 49). No entanto, os níveis de insulina são maiores nos indivíduos sujeitos a esta terapêutica. Tanto a inflamação, como a corticoterapia, como a GH podem induzir este aumento, sendo que estes doentes devem ser monitorizados durante a instituição do tratamento (39, 43, 49).

Bechtold et al (42) sugere que todos os doentes com os subtipos sistémico ou poliarticular e baixa estatura ou diminuição da velocidade de crescimento beneficiam com esta terapêutica. Em alturas de maior actividade da doença, a eficácia é menor, apesar da manutenção do crescimento no seu padrão normal, sendo os doentes com actividade média a moderada são os que mais lucram com este tratamento. Nos doentes sob corticoterapia, existe ainda mais variabilidade na resposta terapêutica. A eficácia parece ser maior quando são usadas doses de GH suprafisiológicas. Não estão descritos efeitos adversos, nomeadamente aumento da actividade da doença ou dos seus anti-corpos, devendo-se, no entanto, monitorizar os possíveis efeitos metabólicos negativos, como o hiperinsulinismo (42, 43, 48).

Conclusão

A AIJ é uma doença reumática de etiologia desconhecida com formas de apresentação e evolução variadas. É uma patologia frequente nas crianças, que apresenta complicações a curto e longo prazo. Apesar dos avanços verificados ao nível do tratamento desta patologia, o curso natural é difícil de prever e o prognóstico deve ser considerado individualmente.

Entre outras preocupações a ter em conta no controlo da AIJ, o objectivo do tratamento passa por preservar a função articular, assim como o crescimento normal das crianças. As alterações verificadas no crescimento e na composição óssea são complicações bem estudadas ao longo do tempo, sendo que os subtipos sistémico ou poliarticular são os mais frequentemente implicados.

Os factores etiológicos fundamentais são a inflamação subjacente e os efeitos dos GC, ao interferirem com o eixo GH – IGF-1. Existem muitos estudos que documentam estes mecanismos, mas são necessários mais para esclarecer a extensão do problema e a relação com a actividade da doença.

Actualmente, estão preconizadas várias opções terapêuticas, que possibilitam a normalização funcional do eixo GH – IGF-1, reduzindo os efeitos sentidos ao nível do crescimento.

A terapêutica com hrGH melhora o crescimento durante a fase activa da doença, aumentando a estatura final, mas ainda é necessário otimizar tanto o início como a dose. Os novos agentes anti-inflamatórios mais recentemente usados nestes doentes, permitem diminuir a actividade inflamatória e consequentemente os seus efeitos adversos, assim como, melhorar a resposta ao tratamento com hrGH. Neste âmbito, interessa estudar de forma mais coesa os efeitos laterais destas terapêuticas a longo prazo.

Assim, estes resultados mostram que existem terapêuticas eficazes na manutenção do crescimento, evitando consequências permanentes nestes doentes. Desde modo, torna-se importante fazer um diagnóstico precoce de forma a implementar a terapêutica adequada a cada caso e assim melhorar a qualidade de vida destes doentes. Uma vertente fundamental de qualquer plano terapêutico é a componente educacional, bem como o acompanhamento psicológico.

Referências

1. Turkel S, Pao M. Late consequences of pediatric chronic illness. *Psychiatr Clin North Am* 2008;30:819-35.
2. De Luca F. Impaired growth plate condrogenesis in children with chronic illness. *Pediatr Res* 2006;59:625-9.
3. Barreto AM, Bigolin MC, Ramos JC, Machado LP, Silva Ldos R, Silveira RB, et al. Growth hormone therapy for children with chronic diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:774-82.
4. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2006;5:279-98.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass D, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
6. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1260-3.
7. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
8. Hashkers PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-84.
9. Sircar D, Ghosh B, Ghosh A, Haldar S. Juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2006;43:429-33.
10. Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999;88:724-8.
11. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:20-5.
12. Burnham JM, Shults J, Dubner SE, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheum* 2008;58:2518-27.
13. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Physiology of the GH-IGF axis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:717-25.

14. Kelnar C, Savage K, Saenger P, Cowell C. Growth disorders. 2nd ed. London: Edward Arnold (Publisher) Ltd; 2007.
15. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 2005;64:157-65.
16. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005;90:373-8.
17. Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update* 2001;7:303-13.
18. Shchoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S27-S31.
19. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:11-9.
20. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokines actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Med* 2006;18:1011-8.
21. Tan JC, Rabkin R. Suppressors of cytokine signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:567-75.
22. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-1 function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cell Immunol* 2008;252:91-110.
23. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The restricted potential for recovery of growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth following exposure to pro-inflammatory cytokines. *J Endocrinol* 2006;189:319-28.
24. De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, et al. Effects of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-26.
25. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006;54:3551-63.

26. Mårtensson K, Chrysis D, Sävendahl L. Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *J Bone Miner Res* 2004;19:1805-12.
27. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 2002;58 Suppl 1:28-32.
28. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-300.
29. Wang S, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21:363-8.
30. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42 2330-4.
31. Chaud DM, Hilário MO, Yanaguibashi G, Amancio OM. Dietetic and anthropometric assessment in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:181-4.
32. Shin ST, Yu HH, Wang LC, Lee JH, Lin YT, Yang YH, et al. Nutricional status and clinical characteristics in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:93-8.
33. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MT, Sarni RO, Silva SG, Souza FI, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:509-15.
34. Cleary A, Lancaster G, Annan F, Sills J, Davidson J. Nutricional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004;43:1569-73.
35. Miller ML, Kress AM, Berry CA. Decreased physical function in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1999;12:309-13.
36. Otto H, Lelieveld M, Armbrust W, Leeuwen M, Duppen N, Geertzen J, et al Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1379-84.
37. Klepper SE. Exercise and fitness in children with arthritis: evidence of benefits for exercise and physical activity. *Arthritis Rheum* 2003;49:435-43.

38. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:213-7.
39. Simon D. Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:122-5.
40. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-9.
41. Lahdenne P, Vähäsalo P, Hankanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-7.
42. Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, Said E, Schwarz H. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003;143:512-9.
43. Bechtold S, Ripperger P, Mühlbayer D, Truckenbrodt H, Häfner R, Butenandt O, et al. GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5737-44.
44. Bechtold S, Ripperger P, Pozza RD, Bonfig W, Häfner R, Michels H, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3013-8.
45. Grote FK, Van Suijlekom-Smit LW, Mul D, Hop WC, Ten Cate R, Oostdijk W, et al. Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation, and osteopenia *Arch Dis Child* 2006;91:56-60.
46. Bechtold S, Ripperger P, Bonfig R, Pozza RD, Häfner R, Schwarz HP. Growth hormone changes bone geometry and body composition in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring glucocorticoid treatment: a controlled study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3168-73.
47. Martinnelli CE Jr, Palhares HM. hrGH treatment of glucocorticoid-induced short stature in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:809-17.
48. Simon D, Prieur AM, Quartier P, Charles Ruiz J, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2567-73.

49. Simon D. Safety of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:65-8.

Figura 1. Histologia da placa de crescimento. Adaptado de (11).

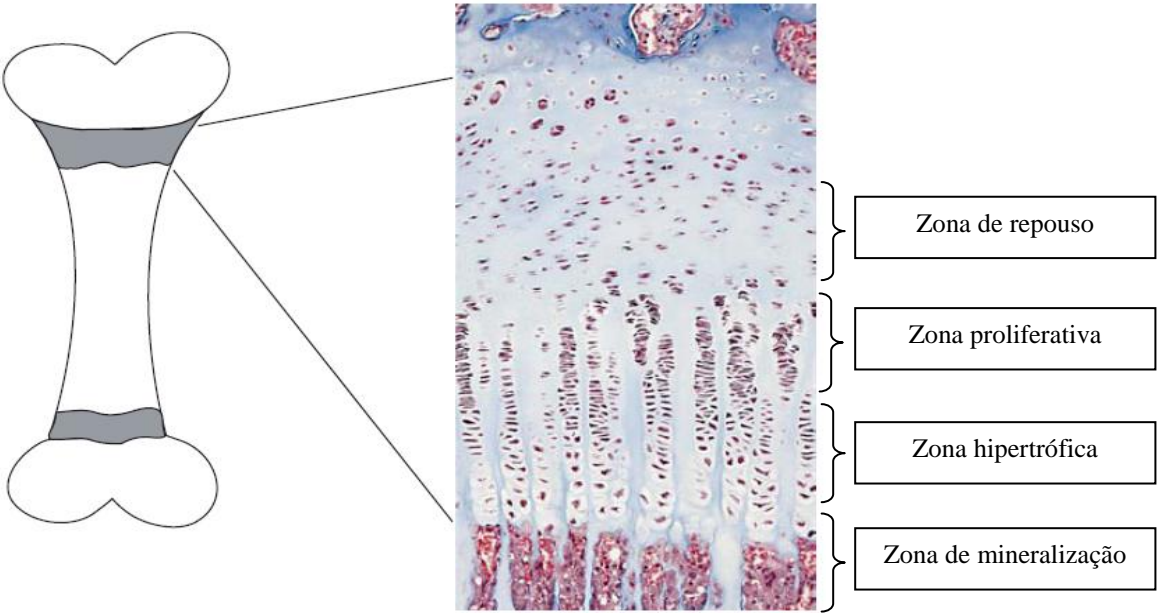


Figura 2. Diagrama esquemático do eixo GH – IGF-1. GH, hormona de crescimento; GHR, receptor específico da GH; IGF-1, factor de crescimento insulina-*like* 1; IGFBP-3, proteína de ligação ao IGF 3; ALS, subunidade ácido-lábil, IGF-1R, receptor de IGF do tipo 1. Adaptado de (14).

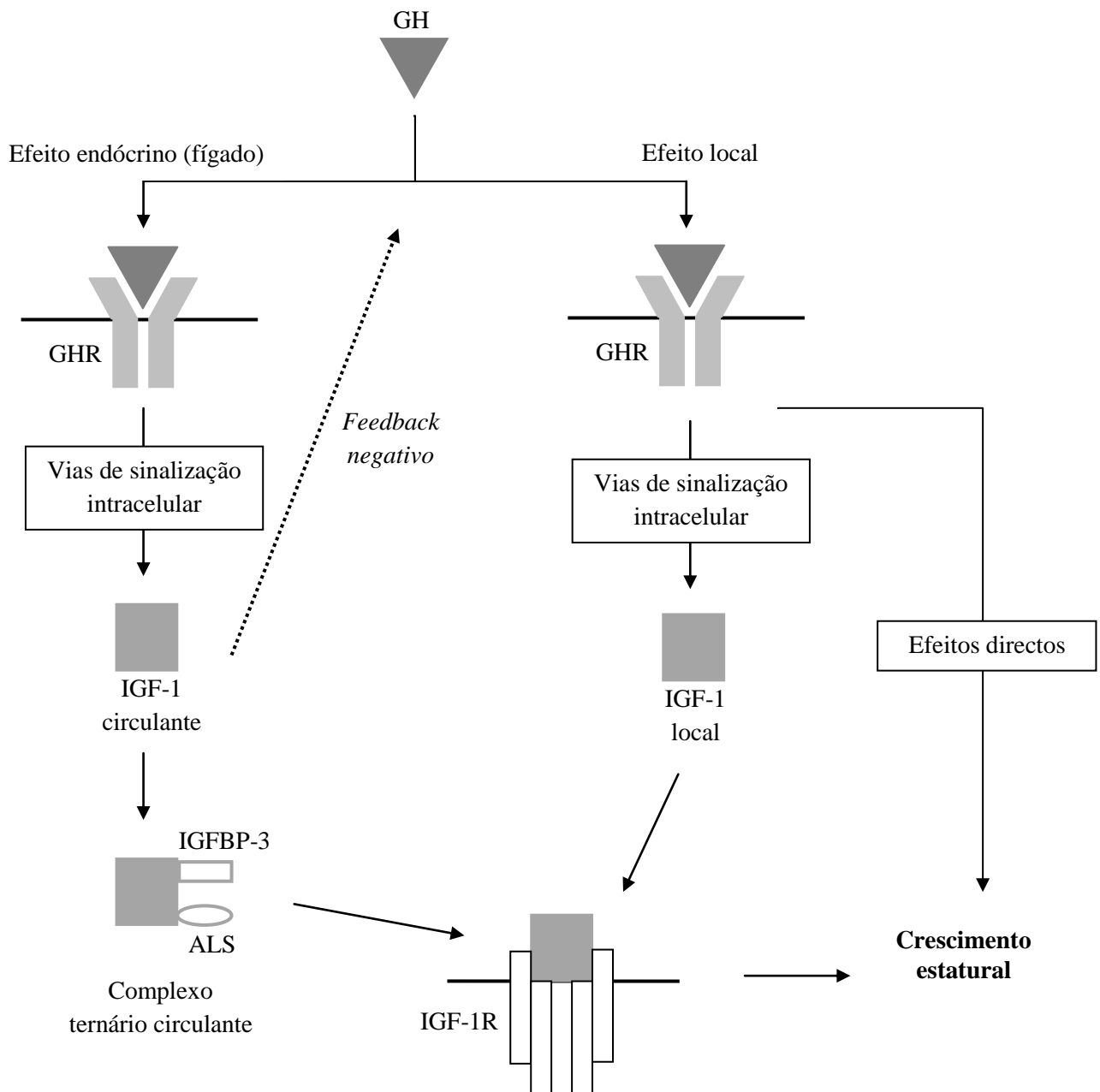
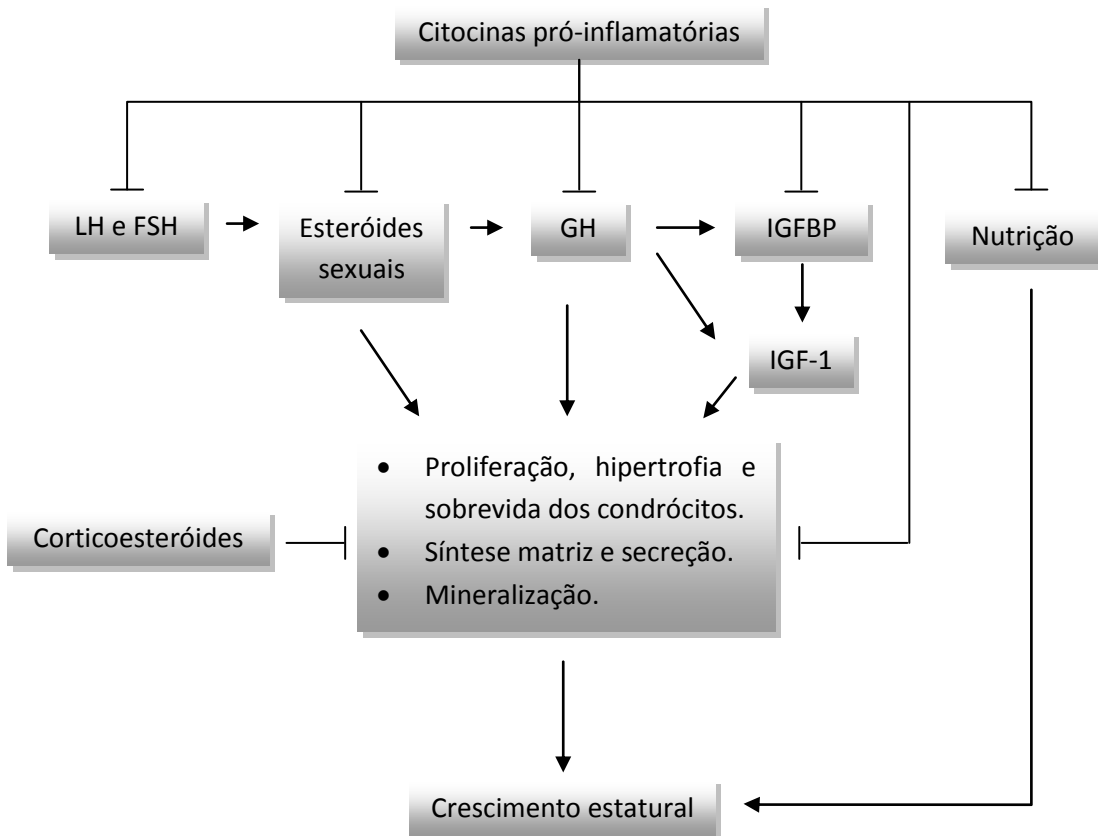


Figura 3. Possível mecanismo de acção das citocinas pró-inflamatórias, corticoterapia e nutrição no crescimento em pacientes com doenças inflamatórias crónicas. LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo-estimulante; GH, hormona de crescimento; IGFBP, proteína de ligação ao IGF; IGF-1, factor de crescimento insulina-like 1. Adaptado de (16).



Normas de publicação da revista científica de referência para a realização desta tese: “Arquivos de Medicina”.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals." (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATACÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de

figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma

autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Deve ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o *software* utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão

dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de $P=NS$, $P<0,05$ ou $P>0,05$, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $P<0,0001$.

Tabelas e Figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parêntesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

• Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (secretaria@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.

LISTA DE VERIFICAÇÕES PARA A SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

- Carta de apresentação**
 - Título do manuscrito
 - Descrição do contributo de cada autor
 - Declaração de conflitos de interesse ou da sua ausência
 - Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
 - Tipo de artigo
 - Fontes de financiamento
 - Conflitos de interesse
 - Declaração de originalidade
 - Aprovação por todos os autores
- Manuscrito**
 - Contagem de palavras (resumos, texto)
 - Resumo (estruturação, português, inglês)
 - Palavras chave (português, inglês)
 - Texto (formatação, dimensões)
 - Referências (exactidão, formato, numeração)
 - Tabelas (formatação, numeração, título, em páginas separadas)
 - Figuras (formatação, numeração, título, legendas, em páginas separadas)
- Autorizações/aprovações**
 - Comissão de ética
 - Consentimento informado
 - Autorização para publicação de fotografias de pessoas
 - Autorização dos colaboradores mencionados nos agradecimentos
 - Autorização para reprodução de material publicado
- Cópias de publicações similares (quando houver dúvidas relativamente à originalidade)