ANÁLISE DE 376 DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide (GEAR)
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

RESUMO

Os autores apresentam e analisam os dados de 376 doentes com artrite reumatóide (AR) tratados com terapêuticas biológicas nos Centros de Reumatologia portugueses (Continente, Açores e Madeira), registados na base de dados da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Apesar deste conjunto de doentes representar um subgrupo com uma forma de AR particularmente grave, como sugerido pela presença de vários factores de mau prognóstico e pelo facto de serem refractários a múltiplos fármacos modificadores da doença, foi possível, em média, estabilizar a actividade da AR num nível moderado. No entanto, os autores discutem a utilização de algumas opções estratégicas terapêuticas que poderão contribuir para um melhor controlo da doença permitindo atingir o patamar mínimo de actividade inflamatória possível para cada doente.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Registo; Terapêutica Biológica; Portugal.

ABSTRACT

The authors present the data of 376 rheumatoid arthritis (RA) patients treated with biologic therapies in the Portuguese Centres of Rheumatology (Mainland, Azores and Madeira), registrated in the Portuguese Society for Rheumatology database. Despite being a particularly severe group of RA patients, as suggested by the presence of several criteria of bad prognosis and by the previous failure of several disease modifying anti rheumatic drugs, it was possible to reach a mean moderate disease activity. However, the authors discuss therapeutic strategies that can further control disease activity, allowing patients to reach their own possible minimum inflammatory activity.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Registry; Biological Therapy; Portugal.

ANÁLISE DE 376 DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença com elevada prevalência, sendo uma das principais causas de incapacidade para o trabalho.[1] Por outro lado, está associada a uma significativa co-morbilidade (principalmente por doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias) que contribui para um maior consumo de cuidados de saúde e para uma maior taxa de mortalidade. De facto, os doentes com AR têm, em alguns países, uma taxa de mortalidade pelo menos duas vezes superior à restante população e uma redução da esperança média de vida que, nas formas clínicas mais graves, pode atingir 10 a 20 anos.[2]

A AR sofreu nos últimos anos uma evolução histórica na sua estratégia terapêutica. Um conjunto sólido de evidências sugere que uma terapêutica agressiva e precoce poderá reduzir a incapacidade, morbilidade e mortalidade dos doentes com AR, contribuindo para que a sua terapêutica seja, actualmente, considerada uma «urgência reumatológica».[3] De facto, a clarificação do papel fundamental na terapêutica da AR do metotrexato (MTX) e das associações MTX- sulfassalazina-hidroxicloroquina e MTX- ciclosporina, particularmente quando estes fármacos são iniciados precocemente, tem vindo a alterar progressivamente a evolução desta doença. Além disso, o aparecimento das terapêuticas biológicas, dirigidas contra alvos relativamente específicos da fisiopatologia da AR, deu um novo impulso à capacidade de controlar a actividade inflamatória desta doença.[4]

A evolução do conhecimento da fisiopatologia da AR permitiu clarificar quais os protagonistas fundamentais na sinovite reumatóide. Estes avanços permitiram a concepção de terapêuticas revolucionárias, designadas por terapêuticas biológicas, dirigidas contra moléculas ou células envolvidas na inflamação. Estas terapêuticas estão em fase de expansão e constituem, sem dúvida, um grande progresso na terapêutica da AR. Estão neste momento em uso três fármacos bloqueadores do TNF-α (um anticorpo monoclonal quimérico – infliximab, um anticorpo monoclonal 100% humano – adalimumab e um receptor solúvel – etanercept) e um fármaco bloqueador da IL-1 (um antagonista do receptor celular da IL-1 - anakinra). Perspectiva-se em breve a introdução de várias outras opções terapêuticas (como por exemplo o anticorpo monoclonal anti CD20 - rituximab e a proteína de fusão *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (Ig-CTLA4) – abatacept, inibidora das moléculas co-estimuladoras).[5] O infliximab,[6] o etanercept,[7] o anakinra,[8] o adalimumab,[9] o rituximab[10] e o abatacept[11] são mais eficazes no controlo da sintomatologia inflamatória em associação com o MTX e são mais eficazes do que o MTX isoladamente, em doentes previamente refractários ao MTX, embora não existam estudos que os comparem com a terapêutica combinada de MTX com outros *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) clássicos. Está documentado um efeito retardador da progressão radiológica com a utilização do infliximab,[12] etanercept,[13] anakinra[14] e adalimumab.[15] Apesar dos receios teóricos iniciais, estes fármacos têm revelado nos ensaios clínicos uma taxa de infecções graves e de neoplasias semelhante ao grupo controlo (placebo ou doentes sob MTX).

As restrições habitualmente impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico são passíveis de causar distorções significativas na população de doentes testada, o que se pode traduzir por diferenças em relação à prática clínica diária, particularmente no que diz respeito à verdadeira eficácia e segurança dos medicamentos. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destes novos fármacos, idealmente centralizados e

multicêntricos, conforme salientado em artigos anteriores.[16] A experiência sueca[17] com este tipo de registos, por exemplo, permitiu concluir que a eficácia do etanercept e do infliximab, na AR, era sobreponível aos resultados dos ensaios clínicos, enquanto o desempenho da leflunomida era inferior ao que tinha sido sugerido pelos ensaios clínicos. Esta análise documentou ainda que a taxa de manutenção da terapêutica era de cerca de 75-80% aos 2 anos para o infliximab e etanercept, mas apenas de 20% para a leflunomida. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER[18] foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com este tipo de terapêuticas. Dados inicialmente reportados pela base de dados de Estocolmo (STURE)[19] e pela base de dados Canadiana (BOSS)[20] sobre a eficácia da mudança de etanercept para infliximab e vice-versa em doentes com AR não respondedores, sugeriram uma eficácia deste procedimento em cerca de 50% dos doentes, resultados confirmados e publicados mais tarde num estudo francês.[21] Reforçando a prudência que deve caracterizar o uso destes fármacos, recentemente foi publicado pelo *South Swedish Arthritis Treatment Group register* (SSATG)[22] um alerta sobre a possibilidade do aumento do número de linfomas em doentes com AR sob terapêutica bloqueadora do TNF-α, problema aliás já anteriormente discutido pela *Food and Drug Administration* (FDA).[23] No nosso país existem registos locais nos Serviços de Reumatologia, sendo que algumas destas experiências foram publicadas.[16,24,25] Este artigo constitui a primeira análise dos doentes com AR submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Constitui, por isso, o primeiro relato multicêntrico da realidade da terapêutica da AR com agentes biológicos em Portugal.

Material e métodos

Todos os doentes com AR tratados com terapêuticas biológicas nos Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial que segue em linhas gerais um modelo anteriormente publicado.[26] Para o início do registo centralizado na SPR foi preenchido por todos os centros de Reumatologia um questionário, em Setembro de 2004, que incluiu apenas as variáveis fundamentais: sexo, idade, duração da AR, presença de factores reumatóides, presença de erosões, DMARDs prescritos antes da terapêutica biológica, motivo da interrupção dos DMARDs prescritos antes da terapêutica biológica, identificação da terapêutica biológica e da respectiva dose, identificação dos DMARDs usados de forma concomitante, *disease activity score 28* (DAS 28)[27,28] actual. Foi objectivo deste primeiro inquérito recensear todos os doentes com AR sob terapêutica biológica em centros de reumatologia, privilegiando-se, por isso, a simplicidade da informação em detrimento de informações mais detalhadas que seriam fundamentais para analisar questões como a eficácia e a segurança. Está planeada uma nova avaliação em Março de 2005, e actualizações posteriores semestrais, em que serão colhidas informações sobre novos doentes e informações sobre a situação clínica de todos os doentes no início da terapêutica. Foi construída uma base de dados no programa Microsoft Access do Office 2003 e a análise dos dados foi processada por este programa.

Resultados

Foram registados na base de dados da SPR 376 doentes com AR tratados com terapêuticas biológicas. A distribuição pelos diversos centros de reumatologia portugueses é apresentada na Figura 1. Trezentos e vinte e três doentes são do sexo feminino (85,9%) e 53 do sexo masculino (14,1%). A idade média destes doentes é de 41,6 ± 12,5 anos, sendo que o doente mais jovem tratado tinha 19 anos e o mais idoso 80 anos. A duração da doença é de 11,7 ± 8,0 anos, tendo o doente com menos tempo de evolução da doença 1 ano e o com maior tempo de evolução 40 anos. O factor reumatóide está presente em 75,9% dos doentes e 84% apresentava erosões (Quadro 1). Todos os doentes que iniciaram terapêutica biológica depois de 2002 cumpriram os consensus da SPR para utilização de DMARD biológicos.[29] Antes do início da terapêutica biológica os doentes foram tratados, em média, com 2,6 ± 1,4 DMARDs prévios. A maioria dos doentes (75,3%) foi tratada com pelo menos 2 DMARDs prévios. Na Figura 2 são detalhadas as frequências relativas do número de DMARDs prévios. O MTX foi utilizado na maioria dos doentes (94,7%) antes do início da terapêutica biológica. Na Figura 3 são apresentadas as frequências absolutas dos vários DMARDs utilizados antes do início da terapêutica biológica. Trinta e dois

Quadro 1. Características gerais dos primeiros 376 doentes registados na base de dados de doentes com artrite reumatóide sob terapêutica biológica

Sexo Feminino	Idade Média (A)	Duração Doença(A)	FR+	Erosões	DMARDs Prévios	DAS28 Actual	Duração Terapêutica (M)
85,9%	41,6±12,5	11,7±8,0	75,9%	84%	2,6±1,4	3,9±1,4	24,3±16,8

A: anos; M: meses.

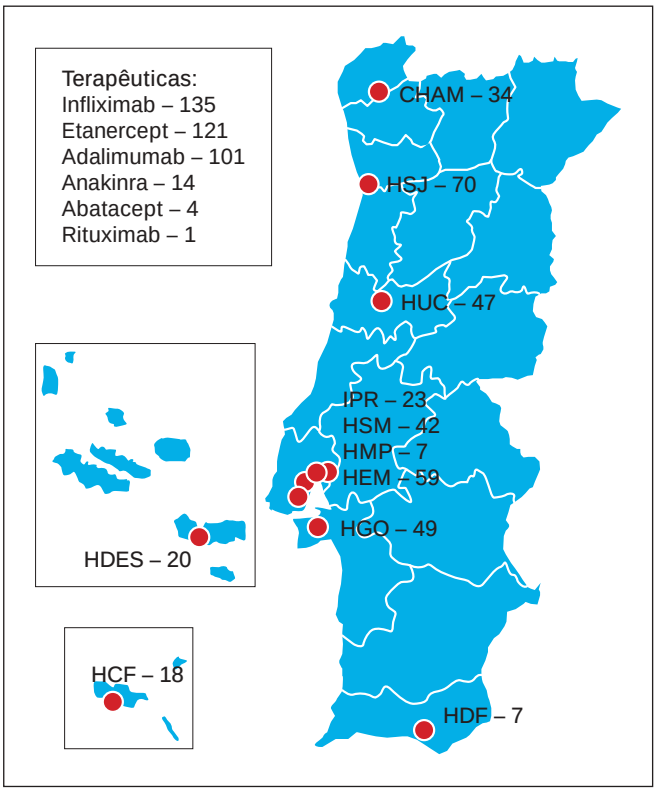

Figura 1. Terapêuticas usadas, Centros de Reumatologia e respectivo número de doentes com artrite reumatóide tratados. Total 376 doentes. CHAM: Centro Hospitalar do Alto Minho, HSJ: Hospital de São João, HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra, IPR: Instituto Português de Reumatologia, HSM: Hospital de Santa Maria, HMP: Hospital Militar Principal, HEM: Hospital Egas Moniz, HGO: Hospital Garcia Orta, HDF: Hospital Distrital de Faro, HDES: Hospital Divino Espírito Santo, HCF: Hospital Central do Funchal.

doentes (8,5%) tinham já efectuado terapêutica com um agente biológico prévio, sendo que dois deles não tinham respondido anteriormente a 2 fármacos biológicos. No Quadro 2 são apresentados os dados referentes à mudança («Switch») de biológico realizada antes do início da actual terapêutica biológica. Vinte e quatro doentes (75%) mudaram de agente biológico por ausência de resposta e os restantes 8 doentes (25%) por toxicidade.

Os primeiros doentes que iniciaram terapêutica biológica atingiram agora 68 meses de tratamento, embora a maioria dos doentes tenha iniciado a terapêutica mais recentemente (Figura 4). A duração média da terapêutica biológica actualmente em curso é de 24,3 ± 16,8 meses. Do total de 376 doentes, 135 estão tratados com infliximab (35,9%), 121 com etanercept (32,2%), 101 com adalimumab (26,9%), 14 com anakinra (3,7%), 4 com abatacept (1,1%) e 1 com rituximab (0,2%). A maioria destes doentes (84,8%) está medicada concomitantemente com MTX na dose de 15 ± 5,1 mg/semana (mínimo 5 mg/semana; máximo 25 mg/semana). Estão em uso, como medicação concomitante, outros DMARDs, embora em muito menor frequência do que o metotrexato (Figura 5). Com os dados obtidos não é possível efectuar uma análise comparativa da eficácia dos fármacos. Não só as características dos doentes tratados são diferentes, como, pelo facto de não dispormos do DAS28 inicial, não podemos captar as variações da resposta.

Dos 135 doentes tratados com infliximab apenas 3 estão em monoterapia. A maioria (96,3%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de 14,7 ± 5,4 mg/semana. 18,2% dos doentes aumentou a dose e/ou a frequência da administração do infliximab em relação ao regime padrão de 3mg de 8 em 8 semanas. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com infliximab é de 4 ± 1,5.

Vinte e nove doentes (21,5%), dos 121 doentes tratados com etanercept, estão em monoterapia. A maioria (72,7%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de 14,2 ± 5,5 mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com

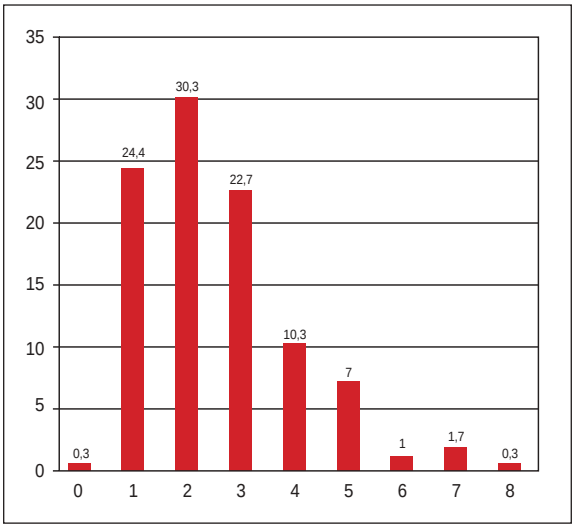

Figura 2. Número de DMARDs efectuados (valores percentuais) antes do início da terapêutica biológica.

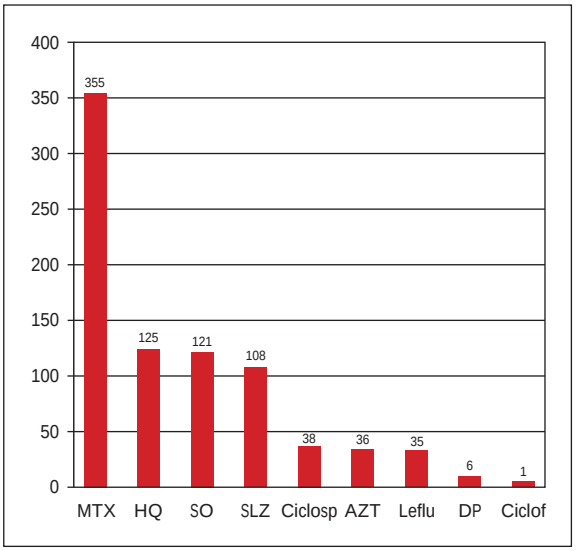

Figura 3. Frequência da utilização de DMARDs (números absolutos) antes do início da terapêutica biológica actual. MTX: metotrexato; HQ: hidroxicloroquina; SO: sais de ouro; SLZ: sulfassalazina; Ciclosp: ciclosporina; AZT: azatioprina; Leflu: leflunomida; DP: D-penicilamina; Ciclof: ciclofosfamida

etanercept é de 3,9 ± 1,3.

Onze doentes (10,9%), dos 101 doentes tratados com adalimumab, estão em monoterapia. A maioria (87,1%) está tratada concomitantemente com MTX, na dose média de 15,8 ± 4,4 mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com adalimumab é de 3,6 ± 1,4.

Todos os doentes tratados com anakinra (14) estão tratados concomitantemente com MTX, na dose média de 16,3 ± 4,4 mg/semana. O DAS28 médio actual dos doentes tratados com anakinra é de 3,5 ± 1,3.

Os 4 doentes tratados com abatacept estão tratados concomitantemente com MTX (2 com 15mg/semana e 2 com 20mg/semana). Os valores do DAS28 actual dos 4 doentes são: 3,4; 4,9; 6,4; 6,7. O único doente tratado com rituximab está em monoterapia e apresenta um DAS28 de 4.

O DAS28 médio actual de todos os doentes registados na base de dados é de 3,8 ± 1,4. Analisando só os doentes com mais de 6 meses de terapêutica (301 doentes) verifica-se um valor de DAS28 médio semelhante (3,8 ± 1,3). Neste subgrupo de doentes com mais de 6 meses de terapêutica verifica-se que 64,1% tem um DAS28 superior a 3,2, 40,2% apresenta um DAS28 superior a 4 e 13,5% apresenta um DAS28 acima de 5,2. Apenas 20,3% apresentam um DAS28 inferior a 2,6 (Quadro 3).

Quadro 2. Mudanças de terapêutica biológica efectuadas antes do tratamento biológico actual

Terapêutica Prévia	Terapêutica Actual	Nº Doentes	DAS28 Actual Médio
Anakinra (14)	Infliximab	4	2,9
	Etanercept	3	3,6
	Adalimumab	6	4,2
	Rituximab	1	4,1
Infliximab (10)	Etanercept	5	4,6
	Adalimumab	3	3,6
	Anakinra	2	3,1
Etanercept (8)	Infliximab	4	4,4
	Adalimumab	2	7
	Anakinra	2	4,8

Discussão

A população de doentes com AR seleccionada para terapêutica com agentes biológicos nos centros de reumatologia portugueses, quando comparada com outras séries de doentes portugueses submetidos a terapêutica com DMARDs

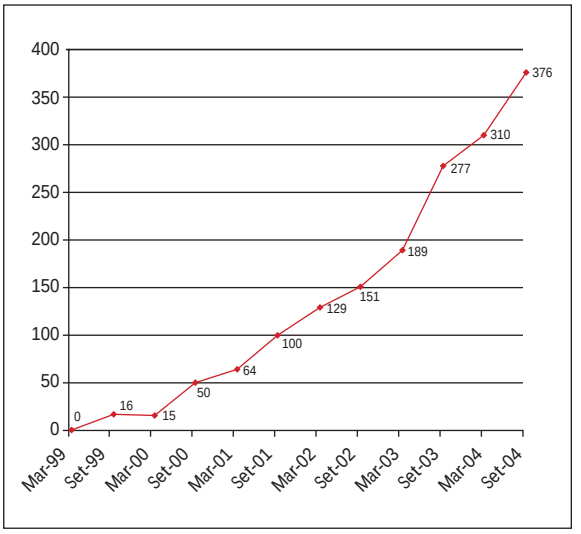

Figura 4. Evolução do número de doentes com artrite reumatóide sob terapêutica biológica nos Serviços de Reumatologia portugueses.

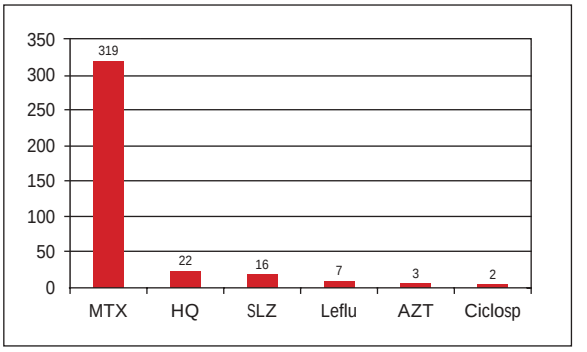

Figura 5. DMARD em uso concomitante com a terapêutica biológica actual (frequência absoluta)

convencionais,[30] apresenta uma idade média inferior (embora com duração da doença semelhante), maior preponderância do sexo feminino e frequência mais elevada de factor reumatóide detectável no soro e de doença erosiva. Este conjunto de factores de mau prognóstico demonstra que os doentes com AR sob terapêutica biológica corresponde a um subgrupo com uma forma de doença particularmente grave.

Conforme anteriormente referido, o tipo de dados recolhidos nesta primeira fase de construção da base de dados nacional não permite interpretações sobre eficácia e segurança das terapêuticas biológicas utilizadas. No entanto, é possível verificar que actualmente os doentes apresentam níveis de actividade semelhante independentemente do antagonista do TNF-α utilizado. Os doentes tratados com anakinra são bastante menos e correspondem a um subconjunto de doentes que responderam adequadamente à terapêutica, como se pode inferir do Quadro 2. Salienta-se que a maioria dos doentes com AR tratados com terapêuticas biológicas mantêm terapêutica concomitante com MTX (em dose terapêutica), reforçando o papel de «fármaco âncora» no tratamento desta doença.[31]

Quadro 3. DAS28 em doentes tratados com terapêutica biológica há mais de 6 meses.

DAS28 <2,6	DAS28 >3,2	DAS28 >4	DAS28 >5,2
20,3%	64,1%	40,2%	13,5%

A utilização do infliximab permite alguma flexibilidade no ajuste da dose e frequência. Verificou-se que cerca de um quinto dos doentes aumentaram a dose para 5mg/Kg e ou a frequência de administração para 6/6 semanas, o que corresponde a um acerto de posologia um pouco abaixo da frequência referida noutras series.[16]

A percentagem elevada de doentes com mais de 6 meses de terapêutica e com DAS superior a 4, que de acordo com as recomendações da SPR[29] sobre terapêutica biológica são candidatos a mudança de terapêutica biológica, levanta algumas interrogações. Em primeiro lugar, em todos estes doentes será fundamental rever a terapêutica global, optimizando a dose do MTX e a de outras terapêuticas concomitantes. No caso específico dos doentes tratados com infliximab, após a optimização da terapêutica concomitante, será fundamental ponderar o aumento da dose e da frequência do fármaco até 5mg/Kg de 6/6 semanas. No caso da utilização de adalimumab, particularmente nos doentes em monoterapia, deverá também ser ponderado o aumento da frequência de administração (dose semanal). Nas outras terapêuticas não está previsto qualquer ajuste de dose e/ou frequência de administração. Partindo do princípio que na maioria destes doentes todos estes ajustes terapêuticos já foram realizados deveremos admitir que estamos a subvalorizar as recomendações da SPR e, potencialmente, a tratar de forma insuficiente os doentes. Esta situação é particularmente relevante para os doentes que, sob terapêutica biológica há mais de 6 meses, mantêm um DAS28 superior a 5,2. Também alguns dos doentes com

DAS superior a 3,2 poderão, de acordo com as recomendações da SPR, beneficiar da mudança de terapêutica biológica, se o DAS28 inicial fosse inferior a 5,1. No entanto, as características dos dados recolhidos não permitem responder a esta questão. Claro que pode ser defendido outro conceito. Podemos admitir que as terapêuticas biológicas, mesmo em contexto de ensaio clínico, não conseguem atingir a *performance* exigida pelas recomendações da SPR e, por isso, não fará sentido sujeitar o doente à mudança para outro fármaco. Esta posição não parece defensável se tivermos em conta a progressiva evidência que de facto vale a pena tentar a mudança de uma terapêutica biológica para outra, atingindo-se, em média, um DAS28 inferior ao melhor resultado atingido com a terapêutica anteriormente testada.[32] Parece-nos que a perspectiva actual perante um doente com AR deve ser a mais exigente possível, devendo a orientação das opções terapêuticas visar um objectivo teórico de remissão clínica, a qual sabemos só ser possível atingir numa minoria de doentes. Este modelo teórico, no qual se basearam as recomendações da SPR sobre o uso de terapêuticas biológicas, permite-nos manter permanentemente a atitude de que é sempre possível melhorar os doentes, almejando atingir o patamar mínimo de actividade inflamatória possível para cada doente, tendo por base as opções terapêuticas actualmente disponíveis.

Referências

1. Yelin E, Callahan LF. The economic, social and psychological impact of musculoskeletal conditions. Arthritis Rheum 1995; 38:1351-62.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
3. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 14-21.
4. Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Artrite Reumatóide: Paradigma das doenças reumáticas crónicas. Tecnologia Médica. 2002; 2: 2-11.
5. Viana Queiroz M, Fonseca JE. Terapêuticas inovadoras das doenças reumáticas auto-imunes. Boletim CIAR 1999; 9: 105-14.
6. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group; Lancet 1999; 354: 1932-9.
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate; N Engl J Med 1999; 340: 253-9.
8. Bresnihan B. Effects of anakinra on clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 2: ii74-7.
9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.
10. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572--81.
11. Kremer J, Westhovens R, Leon M, Di Georgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003; 349: 1907-15.
12. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003785.
13. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46: 1443-50.
14. Hallegua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. Ann Rheum Dis 2002; 61: 960-7.
15. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004 50: 1400-11.
16. Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária – avaliação clínica e radiográfica e segurança. Acta Reumatológica Portuguesa 2004, 29: 21-32.
17. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61: 793-8.
18. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance re-

port. Arthritis Rheum 2003; 48: 2122-7.
19 http://www.jointandbone.org/news/200206/news20020625a.cfm
20. Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 42 (suppl 1): 178.
21. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, Euller-Ziegler L. Etanercept—infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha. Presse Med 2002; 31: 1836-9.
22. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson I, Saxne T et al. TNF blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis Published Online First (February 4, 2005). Doi: 10.1136/ard.2004.03.0528.
23. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2002; 46: 3151-8.
24. Cruz M, Branco JC. Resultados em mais de um ano de terapêuticas biológicas em doentes com artrite reumatóide. Acta Reumatológica Portuguesa 2002, 27:79-100.
25. Barcelos A, Salvador MJ, da Silva JA, Malcata A, Porto A. Indução de auto anticorpos durante tratamento prolongado com infliximab em doentes com artrite reumatóide. Acta Reumatológica Portuguesa 2004, 29: 161-7.
26. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. Jornal CIAR 2001; 11: 113-118.
27. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arhtritis activity. Arthritis Rheum 1995; 38: 38-43.
28. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.
29. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. Acta Reum Port 2003; 28: 187-189.
30. Fonseca JE, Canhao H, Costa Dias F, Leandro MJ, Resende C, Teixeira da Costa JC, et al. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients: comment on the article by Drosos et al and on the letter by Ronda et al. Arthritis Rheum 2000; 43: 470-2.
31. O'Dell JR, Scott DL. Rheumatoid arthritis: new developments in the use of existing therapies. Rheumatology 1999; 38 (supp 2): 24-6.
32. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1195-8.

2006 EULAR Congress

Holanda, Amesterdão
21-24 de Junho de 2006

Provável limite de envio de resumos:
31 de Janeiro de 2006