



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 10 €

Vol 32 • Nº 2
Abril/Junho 2007

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

Maria José Parreira Santos

Editores Associados (Associated Editors)

António Albino Teixeira	José António Pereira da Silva
Elizabeth Benito-Garcia	José Carlos Romeu
Helena Canhão	Maria José Leandro
Luís Graça	Paulo Nicola
João Eurico Fonseca	Teresa Carvalho

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alfonse Masi (E.U.A.)	Joseph Smolen (Áustria)
Anisur Rahman (Reino Unido)	Juan Gómez-Reino (Espanha)
António Lopes Vaz (Portugal)	Loreto Carmona (Espanha)
Auli Toivanen (Finlândia)	Marcos Bosi Ferraz (Brasil)
Dafna Gladman (Canada)	Maria Odete Hilário (Brasil)
David Isenberg (Reino Unido)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
Eliseo Pascual (Espanha)	Maurizio Cutolo (Itália)
Emilia Sato (Brasil)	Maxime Dougados (França)
Francisco Airton da Rocha (Brasil)	Michel Revel (França)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Patricia Woo (Reino Unido)
Gerd Burmester (Alemanha)	Piet van Riel (Holanda)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Hasan Yazici (Turquia)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Raashid Luqmani (Reino Unido)
Jaime C. Branco (Portugal)	Steffen Gay (Suíça)
Jan Dequeker (Bélgica)	Tim Spector (Reino Unido)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Tore Kvien (Noruega)
JCW Edwards (Reino Unido)	Yehuda Shoenfeld (Israel)
Joachim Kalden (Alemanha)	Yrjö Kontinen (Finlândia)
John Isaacs (Reino Unido)	

EDITOR TÉCNICO

J. Cavaleiro

Proibida a reprodução, mesmo parcial, de artigos e ilustrações, sem prévia autorização da Acta Reumatológica Portuguesa. Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos desde que se faça menção da fonte.

Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés
Tel: 214 121 142
Fax: 214 121 146

Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Registo

Isenta de inscrição no I.C.S. nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho.

Preço: 10 €

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 2665-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

Esta edição contém um SUPLEMENTO que não pode ser distribuído separadamente.

Revista referenciada no Index Medicus, Medline, Pubmed desde Janeiro 2006.
Journal referred in Index Medicus, Medline, Pubmed since January 2006.



O papel utilizado nesta publicação cumpre os requisitos da ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).
The paper used in this publication meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).

ORGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2007-2008

DIRECCAO

Presidente	Dr. Augusto Faustino
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu
Vice-Presidente	Prof. Dr. João Eurico Fonseca
Sec. Geral	Dr. Luís Maurício Santos
Sec. Geral Adjunto	Dr. ^a Maria José Santos
Tesoureiro	Dr. ^a Helena Canhão
Vogal Região Norte	Dr. Armando Filipe Brandão
Vogal Região Centro	Dr. ^a Anabela Barcelos Figueiredo
Vogal Região Sul	Dr. ^a Ana Assunção Teixeira
Vogal Ilhas	Dr. Herberto Jesus

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Domingos Araújo
Secretário	Dr. ^a Paula Valente de Oliveira
Vogal	Dr. ^a Ana Cristina Cordeiro

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. Armando Malcata
Relator	Dr. ^a Cláudia Margarida Cruz
Vogal	Dr. ^a Cândida Almeida Silva

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Rui André Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- Presentation of the Core Curriculum in Rheumatology** 93
Apresentação do Programa de Formação de Reumatologia
António Alves de Matos

- Should Rheumatoid Arthritis patients be systematically screened for the presence of other autoimmune diseases?** 97
Devem os doentes com Artrite Reumatóide ser submetidos sistematicamente a rastreio de outras doenças autoimunes?
João Eurico Fonseca

- Lupus around the world** 99
O Lúpus no mundo
Ricard Cervera, Gerard Espinosa

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Osteoblasts and Bone Formation** 103
Osteoblastos e Formação Óssea
Joana Caetano-Lopes, Helena Canhão, João Eurico Fonseca
O osso está em constante remodelação num processo dinâmico, em que os osteoblastos são responsáveis pela sua formação e os osteoclastos pela sua reabsorção. Os osteoblastos desempenham também um papel importante na regulação da reabsorção óssea.

- How Good is to Switch Between Biologics? A Systematic Review of the Literature** 113
Qual a Melhor Atitude na Troca de Agentes Biológicos? Uma Revisão Sistematizada da Literatura
Loreto Carmona, Ana Ortiz, Miguel Ángel Abad
Apesar da fundamentação biológica para a troca (switch) entre antagonistas do TNF, não existe uma resposta definitiva do ponto de vista clínico.

- Physical Exercise in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: a systematic review** 129
Exercício Físico no Tratamento da Espondilite Anquilosante: uma revisão sistemática
Fernando Ribeiro, Mário Leite, Francisco Silva, Otilia Sousa
No sentido de promover uma prática de acordo com a evidência e de ajudar na tomada de decisões acerca dos cuidados de saúde, os autores efectuaram uma revisão de estudos randomizados controlados, tendo por objectivo examinar o papel do exercício físico no tratamento dos doentes com Espondilite Anquilosante.

SUMÁRIO / CONTENTS

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Indications and Adverse Events with the Use of anti-TNF α Agents in Pediatric Rheumatology: experience of a single center **139**

Indicações e Efeitos Adversos das Drogas anti-TNF α em Reumatologia Pediátrica: experiência de um único centro

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, Rozana Gasparello de Almeida, Adriana Rodrigues Fonseca, Marta Cristine Félix Rodrigues, Flavio Sztajnbnok, Christianne Diniz

Os autores relatam a resposta à terapêutica com fármacos anti-TNF α em pacientes pediátricos com várias doenças reumáticas e os efeitos adversos verificados com o uso destes fármacos.

Characterization of a Portuguese Population with Systemic Lupus Erythematosus **153**

Caracterização de uma População Portuguesa de Doentes Com Lúpus Eritematoso Sistémico

Maria José Santos, Susana Capela, Ricardo Figueira, Patrícia Nero, Alves de Matos, Cândida Silva, Luis Miranda, Anabela Barcelos, Aurora Marques, Aurora Teixeira, Jaime Branco, Canas da Silva, M Viana de Queiroz

São apresentadas as características clínicas e laboratoriais de 544 doentes com o diagnóstico de LES seguidos em cinco centros de reumatologia e identificadas diferenças na expressão da doença relacionadas com o sexo e etnia.

Rheumatoid Arthritis and Anti-Endomysial Antibodies **163**

Anticorpos Anti-Endomísio em Pacientes com Artrite Reumatóide

Renato Mitsunori Nishihara, Thelma L Skare, Marília Barreto Silva, Shirley Ramos da Rosa Utiyama

As doenças auto-imunes podem ocorrer simultaneamente num mesmo indivíduo, mas são raros os relatos de associação de doença celíaca e artrite reumatóide (AR). É estudada a prevalência de anticorpos anti-endomísio em doentes com AR.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Hajdu-Cheney Syndrome: a case of acroosteolysis **169**

Síndrome de Hajdu-Cheney: a propósito de um caso de acroosteólise

Inês Cunha, Maria João Saavedra, Margarida Alexandre Oliveira, Maria João Salvador, Armando Malcata

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com acroosteólise dos dedos das mãos e dos pés desde a infância, amaurose congénita unilateral, perda prematura da dentição e mal perfurante plantar.

Budd-Chiari Syndrome and Severe Thrombocytopenia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome **175**

Síndrome de Budd-Chiari e Trombocitopenia Grave em Doente com Lúpus Eritematoso Sistémico e Síndrome Antifosfolípido Secundária

Cátia Duarte, Maura Couto, Luís Inês, Armando Malcata

A presença de um fenómeno trombótico muito grave e simultaneamente de risco hemorrágico devido a trombocitopenia severa constitui um desafio terapêutico ilustrado neste caso de Síndrome Antifosfolípida secundária a Lúpus Eritematoso Sistémico.

SUMÁRIO / CONTENTS

Cutaneous Vasculitis as a Paraneoplastic Syndrome in Childhood **181**

Vasculite Cutânea como Síndrome Paraneoplásica na Infância

Christina Feitosa Pelajo, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, Marta Cristine Félix Rodrigues, Juliana Maia Torres

A ocorrência de vasculite como síndrome paraneoplásica não está descrita em crianças. Os autores relatam o caso de um rabdomiosarcoma que se manifestou por isquemia e úlceras das mãos e pés numa menina de 7 anos.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Atypical localization of osteoarthritis **184**

Artrose de localização atípica

MJ Saavedra, MA Oliveira, J Garcia, P Abreu, A Malcata

AGENDA **186**

EM MEMÓRIA/ IN MEMORY **187**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **189**

APRESENTAÇÃO DO PROGRAMA DE FORMAÇÃO DE REUMATOLOGIA

António Alves de Matos*

Introdução

Segundo o Regulamento Geral dos Colégios de Especialidade em vigor, os Colégios de Especialidade têm «como objectivo a valorização do conhecimento e exercício da Medicina de forma a atingir os padrões mais elevados, para benefício da Saúde da população portuguesa» (Artº 4º do RGCE) o que transcrito para o âmbito da Reumatologia se pode descrever como a promoção (valorização) do conhecimento e da prática (exercício) da Reumatologia «de forma a atingir os padrões mais elevados, para benefício da Saúde da população portuguesa». Estes objectivos são alcançados através da persecução da obrigação, também segundo o RGCE, de a) «elaborar e propor ao Conselho Nacional Executivo os programas curriculares mínimos para cada uma das especialidades, sub-especialidades e competências» (Artº 18º), que designaremos a partir de agora como Programa de Formação (PF) e b) «na verificação da idoneidade para a formação bem como a avaliação da qualidade» (Artº 21º) dos «serviços... reconhecidos como idóneos pelo presente Regulamento» (Artº 20º).

O Conselho Directivo (CD) do Colégio de Especialidade de Reumatologia da Ordem dos Médicos (CEROM) considera, com base no Regulamento em vigor e que por sua vez se baseia nos Estatutos da Ordem dos Médicos, que cabe aos Pares a responsabilidade de a) propor o que cada Especialista deve saber praticar e verificar se o faz de modo efectivo, anunciando no PF os conteúdos e os objectivos de aprendizagem próprios de uma Especialidade e colaborando nas avaliações finais dos candidatos, e b) avaliar a capacidade dos Centros de Formação para atingir os objectivos propostos no PF.

Papel do PF

Se o PF contém os saberes, as práticas e as competências próprias de uma Especialidade, ele tem que

ser considerado como o instrumento administrativo que define territórios, conteúdos e procedimentos próprios de uma Especialidade. O PF é o conjunto de saberes e práticas que define uma Especialidade.

Deste modo, o PF de Reumatologia deve conter as bases do seu exercício rigoroso em Portugal, entendida que é como a Especialidade que se dedica ao estudo, diagnóstico e tratamento médico global das doenças do aparelho locomotor.

Por outro lado, o Estado Português outorgou à Ordem dos Médicos a competência para se pronunciar sobre o conteúdo dos Programas de Formação das diversas Especialidades (Artº 24º da Portaria 183/06). Este conteúdo deve ser reformulado de 5 em 5 anos (Artº 25º) e aprovado pelo Estado na pessoa do Governo da República.

Tendo em conta o exposto, o PF aparece então como o cerne da definição jurídica da Especialidade, já que é ele que é aprovado pelo Estado como o documento que personaliza e dá identidade de Direito aos conteúdos de cada uma delas.

A importância deste documento, tomado desta forma, é enorme. Ao limitar os conteúdos exclui aqueles que não são Especialistas credenciados pelo órgão regulador, neste caso a OM, da autorização para legalmente se arvorarem com direito em praticar a Especialidade de forma autónoma dentro da Profissão Médica. Tal como um indivíduo que não está inscrito na OM não pode legalmente exercer Medicina, podendo ser alvo de procedimento judicial e penal, assim e do mesmo modo, um médico que não está inscrito num qualquer Colégio de Especialidade se deve abster de se pronunciar como um Especialista nas doenças que constituem o domínio dessa especialidade. Tal como se blinda o acesso profissional da Medicina aos licenciados não inscritos na OM, também por analogia não se pode permitir o exercício anunciado de uma especialidade quando não se é Especialista reconhecido pela OM.

Num outro sentido, ao anunciar os objectivos de aprendizagem de uma Especialidade, o PF fornece uma orientação de formação para os Serviços

*Presidente do Conselho Directivo do Colégio da Especialidade de Reumatologia da Ordem dos Médicos

e Instituições candidatos à idoneidade para formação de novos especialistas, os chamados Centros de Formação (CF). A concessão da idoneidade assenta na demonstração dessa capacidade por parte dos CF.

Génese e fundamentação do PF de Reumatologia agora proposto

A estruturação do novo PF de Reumatologia teve em conta o princípio ético e estatutário mencionado na abertura deste documento, a saber, os Colégios de Especialidade têm «como objectivo a valorização do conhecimento e exercício da Medicina de forma a atingir os padrões mais elevados, para benefício da Saúde da população portuguesa». Mantivemos pois o princípio universal da centralidade de toda actividade médica no doente.

Todos temos experiência das interferências externas (políticas, económicas, industriais e administrativas) que tentam condicionar a actuação do médico perante o seu doente. Estas interferências são cada vez mais numerosas, algumas intensas e muitas outras subtis.

O modo de manter a relação independente do médico com o seu doente, que é a base da confiança dos doentes e da sociedade nos seus médicos, é o da afirmação veemente do profissionalismo. Este profissionalismo é a base do contrato da Medicina com a sociedade.¹

A Federação Europeia de Medicina Interna, a Fundação ABIM (*American Board of Internal Medicine*) e a Fundação ACP-ASIM (*American College of Physicians – American Society of Internal Medicine*) delinearão um conjunto de responsabilidades profissionais para os Médicos: a competência profissional, a honestidade para com os doentes, a confidencialidade, a manutenção de uma relação adequada ('appropriate') com os doentes, a melhoria da qualidade dos cuidados, a melhoria do acesso aos cuidados, a justa distribuição dos recursos finitos, o conhecimento científico, a manutenção da confiança ao saber lidar com os conflitos de interesse e o compromisso para com as responsabilidades profissionais (onde se inclui a auto-regulação e a aceitação de vigilância externa).¹ Foram estes os princípios que procurámos incluir na substância do PF de Reumatologia.

Estes princípios exigem dos profissionais modernos, saberes e práticas um pouco afastados do âmbito restrito convencional da sua actividade técnica.

Para além do comportamento ético e estatutário irrepreensível, que deve ser o núcleo orientador de toda a sua actividade, solicita-se hoje ao profissional, atitudes e conhecimentos nas áreas da comunicação, da educação, da gestão de recursos, da promoção da saúde, da garantia da qualidade, da actualização e da investigação.

Estes aspectos da actividade médica já estão implícitos no código deontológico ou nos estatutos da OM. Não são, por isso, novidades absolutas. O que de novo o PF de Reumatologia traz é a explicitação de facto do que já estava latente. É uma mudança de perspectiva da formação que deixa de se centrar no profissional tendo em conta a patologia, para se dedicar às necessidades do doente e da sociedade em que vive e conhecer as dificuldades da actuação médica moderna e saber como resolvê-las.

Neste contexto, na estruturação do PF de Reumatologia decidiu o Conselho Directivo do Colégio apresentar uma proposta que contivesse, por isso, índices de aferição de qualidade de desempenho dos candidatos nas seguintes áreas:

- Na Ética médica e profissional
- Na competência técnica profissional
- Na comunicação
- Na promoção da saúde
- Na gestão de recursos
- Nas capacidades de actualização, investigação e ensino.

A escolha destas matérias teve sustentação no formidável trabalho de «recentragem» dos *curricula* de formação médica que, desde 1996, *The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (CanMeds)*² tem vindo a efectuar e iniciado na *Brown University School of Medicine*, Rhode Island, EUA, em 1990.³ O mesmo método foi corroborado pelo *International Institute for Medical Education*⁴ e está sendo adoptado por cada vez mais Instituições onde se inclui a Secção de Reumatologia da *Union Européenne des Médecins Specialistes*.⁵

Metodologia pedagógica

A metodologia pedagógica aplicada no PF de Reumatologia foi a de enunciar os resultados de aprendizagem nas diversas áreas, em vez de uma simples lista de patologias ou objectivos em que os Reumatologistas deverão ser versados e competentes. É óbvio que a lista de patologias é importante, definindo o território técnico da Especialidade de Reu-

matologia, pelo que está incluída no Anexo A. Mas, e seguindo o modelo iniciado na Brown University³ e aconselhado e praticado pelas modernas autoridades educativas e institucionais,⁶ o ênfase neste PF é colocado nas capacidades que os Internos deverão demonstrar possuir nos diversos domínios no final do Internato, ou seja, o que deles se espera. A metodologia designada por «resultados de aprendizagem» (*learning outcomes*) ajuda os formandos a aprender mais efectivamente, fornecendo os objectivos que deverão alcançar, dando flexibilidade e liberdade para que o façam da melhor forma. Torna também claro o que podem esperar das acções formativas a que podem ter acesso, seleccionando-as conforme o que pretendem atingir.⁷

Para os formadores esta metodologia consegue ajudá-los a desenhar melhor os materiais e a estratégia de ensino, a enunciar com mais precisão o que se pretende dos colaboradores e a planear os meios de avaliação dos formandos.⁷

O que se pretende, em suma, é que os Internos mostrem mestria no desempenho dos diversos objectivos expressos.

Para além da avaliação parcelar de cada estágio e as que são efectuadas anualmente nos estágios anuais que são previstas na Lei (Port^a 183/06) e que permitem aferir a progressão do interno, o CD do CEROM decidiu instituir a Caderneta do Interno que servirá para a orientação e avaliação das necessidades do Interno, sendo igualmente útil a este como ao Orientador de Formação.

Os sistemas de avaliação estão em revolução a nível internacional. Deles requer-se que sejam justos, uniformes, válidos, honestos, efectivos. O CD vai estudar os meios que deverá propor como instrumentos de avaliação no final e ao longo do internato.

O papel fundamental dos Centros de Formação (CF)

É óbvio o papel que os CF terão na execução dos objectivos deste PF. Deles depende a formação de cada um dos candidatos nos diversos domínios da aprendizagem. Chamamos desde já a atenção dos Responsáveis pelos CF para este desafio. O CD pensa que se deverão formular políticas na Tutela e na OM para que os CF sejam valorizados e aca- rinhados, fornecendo meios e recursos adequados aos objectivos do PF.

O desafio que o CD do CEROM coloca aos candidatos, aos CF e aos reumatologistas é enorme. É o desafio da qualificação para a excelência que deve ser o mote de toda a actividade médica. Da parte do actual CD existe o empenho para que este desafio seja ultrapassado.

Ao decidir publicar o PF e abrir um período de discussão, o CD espera do Colégio e de outros Colegas as sugestões e críticas que tenham por bem fazer para melhorar este projecto. Tem seguramente insuficiências, redundâncias, desadequações, objectivos inalcançáveis e muitos outros defeitos. Todavia, é o fruto do trabalho, dedicação e atenção de muitos que tentaram fazer o melhor para que os doentes portugueses tenham os melhores médicos reumatologistas que é possível alcançar.

Lisboa, 17 de Maio de 2007

Pelo CD do CEROM

O Presidente

António Alves de Matos

Agradecimentos

Agradecemos aos seguintes Colegas as suas sugestões: JA Pereira da Silva, João Eurico da Fonseca, Helena Canhão, JA Melo Gomes, Guilherme Figueiredo, Carlos Miranda Rosa, Maria José Santos e JA Canas da Silva.

Nota: Algum do material consultado para a execução deste escrito foi amavelmente cedido pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia através do seu serviço de assistência bibliográfica que tem o apoio da Merck.

Referências

1. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med* 2002; 36:243-246.
2. Frank, JR (Ed) The CanMeds 2005 physician competency framework. Better standards. Better physicians. Better care. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.
3. Smith SR, Dollase R AMME guide no. 14: Outcome-based education: Part 2-Planning, implementing and evaluating a competency-based curriculum *Medical Teacher* 1999; 21:15-22.
4. Global minimum essential requirements in medical education Institute International Medical Education www.iime.org/documents/gmer.htm (acesso em Abril 2007)
5. Da Silva JAP. European Training Curriculum for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:319.
6. Harden RM. Developments in outcome-based education. *Medical Teacher* 2002; 24:117-120.
7. Jenkins A, Unwin D. How to write learning outcomes. www.ncgia.ucsb.edu/education/curricula/giscc/units/format/outcomes.html (acesso em Abril 2007)

SHOULD RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BE SYSTEMATICALLY SCREENED FOR THE PRESENCE OF OTHER AUTOIMMUNE DISEASES?

João Eurico Fonseca*

For the sake of simplicity clinicians often include Rheumatoid Arthritis (RA) under the unspecific umbrella of «autoimmune diseases». But what is the evidence that RA shares, in fact, the behaviour of classic autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE), where a panoply of clinically relevant autoimmune manifestations frequently occurs? Apart from secondary Sjögren's Syndrome (SS) are there any other autoimmune diseases that occur more frequently in RA than in the general population? Should we systematically screen RA patients for those diseases?

There might be a trend towards a higher prevalence of thyroid autoantibodies and autoimmune thyroiditis in RA. In fact, in a comparison of 383 RA patients with 409 osteoarthritis (OA) patients a significantly higher prevalence of circulating thyroid autoantibodies was detected (9.1% versus 3.7%, $p = 0.0016$).¹ In addition, in another 2 smaller studies, involving, respectively, 25² and 20³ RA patients, similar results were obtained, although this association with thyroid autoantibodies was clearly more frequent in SLE patients.³ Accordingly, thyroid dysfunction appears to have also a higher frequency in RA, as verified in 30% of 91 RA patients studied, in comparison with 11% of 93 OA and fibromyalgia controls.⁴ However, again, the prevalence of thyroid dysfunction is higher in SLE (50%) than in RA³ and, if the analysis only includes clinically significant thyroid dysfunction, its prevalence in RA (5.1% of 295 patients evaluated) is similar to the one observed in OA (4.6% of 307 patients evaluated).⁵

On the other hand, there is also some speculation about a possible association between type 1 Diabetes Mellitus (DM) and RA. In accordance with this hypothesis, one study found that 13% of the 295

RA patients evaluated had a first-degree relative with type 1 DM.⁵ On the contrary, another study that characterized a cohort of 1460 hospitalized RA patients found a prevalence of type 1 DM similar to the observed in the general population.⁶

Regarding the possible association between Coeliac Disease (CD) and RA some preliminary reports suggested an increased prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG IgA) in RA.^{7,8} In this issue of *Acta Reumatologica Portuguesa* Nisiahara RN et al show that there was no association between RA and IgA anti-endomysial antibodies (EmA-IgA) in 85 RA patients.⁹ This is in accordance with another recent publication where the same lack of association was depicted in 160 RA patients.¹⁰ These antibodies have a high specificity and sensitivity for the diagnosis of CD and their titer correlates with the degree of intestinal villous atrophy and symptom severity.⁹ The results of these 2 studies clearly do not support an association between CD and RA.

Apart from the more prevalent autoimmune diseases some reports have also proposed hypothetical associations between several relatively rare autoimmune diseases and RA. For instance, immune thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia have been described in association with RA in several case reports but are exceedingly rare and other causes for anaemia or thrombocytopenia should be always sought in a RA patient.¹¹ In addition, patients with myasthenia gravis have a clearly increased prevalence of co-existent SLE (8.3%) and autoimmune thyroiditis (10.4%).¹² Interestingly, the prevalence of RA (4.2%) in these patients appears to be also increased, although to a lesser degree than for the case of SLE.^{12,13}

The study presented by Nisiahara RN et al⁹ in *Acta Reumatologica Portuguesa* calls our attention for the possible clustering of several autoimmune diseases in the same patient, which is a particularly pertinent issue in patients with SLE but probably a very rare event in RA patients. That is to say, for

*Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas e Metabólicas, Hospital de Santa Maria

practical purposes, there is no argument favouring the systematic screening of autoimmune diseases in RA patients. However, a question remains to be answered: Why does a disease characterized by circulating autoantibodies and by immune mediated pathologic mechanisms lack a clear-cut association with other autoimmune diseases? Probably the answer relies on the peculiar behaviour of the rheumatoid synovial tissue, which is responsible, at the same time, for the destruction of joints but also for the confinement of the immune and inflammatory processes to this compartment.

Correspondence to:

João Eurico Fonseca
Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Edifício Egas Moniz
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

References

1. Pongratz R, Buchinger W, Semlitsch G, Meister E, Nadler K, Rainer F. Increased occurrence of autoimmune thyroiditis in patients with chronic rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca*. 2000; 27: 58-60.
2. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)*. 2004; 64: 227-230.
3. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*. 2004; 11: 81-90.
4. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 454-456.
5. Thomas DJ, Young A, Gorsuch AN, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 297-300.
6. Hakala M, Vahlberg T, Niemi PM, et al. No association between rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus: an epidemiologic and immunogenetic study. *J Rheumatol* 1992; 19: 856-858.
7. Feighery L, Collins C, Feighery C. et al. Anti-transglutaminase antibodies and the serological diagnosis of coeliac disease. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 14-18.
8. Song KS, Choi JR. Tissue transglutaminase autoantibodies in patients with IgM rheumatoid factor. *Yonsei Med J*; 45: 960-963.
9. Nisiahara RN, Skare TL, Silva MB, Utiyama SRR. Rheumatoid arthritis and anti-endomysial antibodies. *Acta Reum Port* 2007; 163-167.
10. Francis J, Carty JE, Scott BB. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14: 1355-1356.
11. Agarwal V, Sachdev A, Lehl S, Basu S. Unusual alterations haematological alterations in rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004; 50: 60-61.
12. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80: 290-295.
13. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 1995; 91: 192-195.

LUPUS AROUND THE WORLD

Ricard Cervera, Gerard Espinosa*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the most diverse of the autoimmune diseases because it may affect any organ of the body and display a broad spectrum of clinical and immunological manifestations. Although previously considered a rare disease, it now appears to be relatively common in certain population groups. This is probably due to the development of several immunological tests that have allowed the description of many atypical or benign cases that otherwise might not have been diagnosed. Furthermore, with the introduction since 1982 of a set of more sensitive criteria for SLE classification, more cases can nowadays be detected. Several descriptive epidemiological studies on SLE have been conducted worldwide; however, the most extensive available data comes from the European Union (EU) and the United States of America (USA).

The incidence of SLE in the general population varies according to the characteristics of the population studied, i.e. age, gender, race, ethnic/national origin or period of time studied, but also depending on changes in diagnostic criteria. In the EU, the annual incidence that has been described ranges between 3.3 cases per 100,000 persons per year in Iceland¹ and 4.8 cases per 100,000 persons per year in Sweden.² In the USA, the annual incidence of SLE has been estimated in several studies, with incidence rates ranging from 1.8 to 7.6 cases per 100,000 persons per year.³⁻⁷ According to Rochester data, the rates increased by a factor of 2.5 from the years 1950-1954⁶ to the years 1975-1979.⁷ In Okinawa, Japan, Iseki et al.⁸ reported 566 newly diagnosed cases of SLE from 1971 to 1991, corresponding to an average annual incidence rate of 3.0 per 100,000 persons per year. On the Island of Curacao, incidence rate from 1980 to 1989 was 4.6 per 100,000 persons per year.⁹

The different studies on prevalence in general population also show marked differences. In the EU, the study of Hochberg et al.¹⁰ in England and Wales reported in 1982 a prevalence of 12.5 cases

per 100,000 women of all ages that increased to 17.7 in women of 15 to 64 years. More recent studies by Hopkinson et al.¹¹ indicate a prevalence of 25 cases per 100,000 persons in Nottingham and those of Johnson et al.¹² a prevalence of 28 cases per 100,000 persons. The greater prevalence in Europe has been described in Sweden where there were registered 39 cases per 100,000 persons.² The overall prevalence in the USA has been reported to range between 14.6 and 50 cases per 100,000 persons (including white and black people).³⁻⁷ In New Zealand, Australia and Japan, the SLE prevalence observed was of 15, 52 and 21 cases per 100,000 persons, respectively.¹³⁻¹⁵

A greater incidence and prevalence of SLE has consistently been found in blacks than in whites.³ A study in Birmingham, England, found a higher age-adjusted incidence and prevalence in Afro-Caribbeans than in whites.¹² Incidence rates (age-adjusted) were 25.8 and 4.3 per 100,000 persons per year in Afro-Caribbeans and whites, respectively, and prevalence rates were 112 and 21 per 100,000 persons. In this study, the age distribution of incident cases differed significantly, with a younger median age in Afro-Caribbean females of 34.5 years, compared with 41 years in white females. Some data exist also regarding excess prevalence of SLE among Asians compared with whites. In Birmingham,¹² the age-adjusted incidence and prevalence rates of SLE in Asians were 20.7 and 46.7 per 100,000 persons compared with 4.3 and 20.7 per 100,000 persons in whites, respectively.

However, the cases described in Africa until the last decade were very scarce. Although there are no good epidemiological studies, currently it is considered that these differences could be attributed to the associated socio-economic conditions that favor or hinder the diagnosis and correct treatment. For example, since this disease affects fundamentally young women with an age at onset between 15 and 40 years, it is possible that the incidence will be greater in countries with a rapid growth of their population. Also, in the countries and social groups with worse socio-economic conditions, a more severe clinical presentation could be more frequent.¹⁶

An important question that has been raised by

*Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia Spain.

several authors is whether the age at onset of the disease or the gender can modify the disease expression and define some specific SLE subsets. An important amount of information of this topic comes from the studies performed with the «Euro-Lupus» cohort. This cohort is composed by 1,000 patients with SLE from seven European countries that have been followed prospectively since 1991.¹⁷

SLE can appear in all ages. However, in most of the patients, the SLE symptoms appear between 15-40 years, with an average between 29-32 years.¹⁷ In some studies carried out recently,^{1,5,18} the mean age of appearance of symptoms has increased up to 41 to 47 years. Nevertheless, SLE can appear before 15 years of age in 8-15% of the patients and in a similar percentage in elderly ages (above 55 years-old). In the «Euro-Lupus» cohort,¹⁷ 76 out of the 1,000 patients with SLE (8%) developed the disease before the age of 14. Female/male ratio (7/1) was not as pronounced as in the general SLE population (10/1). In addition, childhood onset patients more often showed severe organ involvement as a presenting manifestation, nephropathy being a prominent feature. On the other hand, it was found in the «Euro-Lupus» cohort that 90 patients (9%) developed the disease after the age of 50 and typical SLE manifestations, such as malar rash, photosensitivity, arthritis or nephropathy, were less common than in the younger patients. In contrast, sicca syndrome was very frequently found.¹⁷ Although the explanation for this apparent age-related variability in the expression of the disease is still unclear, it has been speculated that older and younger patients may have different genetic determinants of disease and respond to different triggering mechanisms. Alternatively, the less exuberant expression of SLE both clinically and immunologically in older patients may reflect senescence of the immune system.

Clinical studies have consistently demonstrated a female predominance. Thus, in the greater American series, which included 1,103 patients,¹⁹ 88% were females and in the greater European series,¹⁶ with 1,000 patients, 91% were females. This excess of females is especially noteworthy in the 15 to 64 year age group, where ratios of age and sex specific incidence rates show a six to tenfold female excess. No such excess was noted in the 14 and younger and in the 65 and older age groups. These age-related differences in the female/male ratios have been considered to be related to hormonal changes. In the «Euro-Lupus Cohort»,¹⁷ 92 out of

the 1,000 (9%) patients with SLE were men and a higher prevalence of serositis was found in these patients as a presenting manifestation. This atypical presentation is of paramount importance because it can lead to a delay in establishing the correct diagnosis.

In summary, epidemiologic studies on SLE have been performed in many parts of the world and the excellent original article in this issue of *Acta Reumatológica Portuguesa* by Santos et al.²⁰ describing a Portuguese SLE cohort is an additional example. This has enabled to know the approximate incidence and prevalence of this disease in the general population and the differences on the patterns of disease expression in specific SLE subsets. Furthermore, this can have a better impact on overall health status of SLE patients.

Correspondence to:

Ricard Cervera
Servei de Malalties Autoimmunes
Hospital Clínic
C/Villarroel 170
08036-Barcelona, Catalonia, Spain
e-mail: rcervera@clinic.ub.es

References

1. Gudmundsson S, Steisson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17: 1162-1167.
2. Nived O, Sturfelt G, Wolheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence/prevalence and validity of ARA revised criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 147-154.
3. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 1-54.
4. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1035.
5. Hochberg MC, Perlmuter SL, Medsger TA et al. Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 1995; 4: 454-456.
6. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissues disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 105-113.
7. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE) 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (suppl 9): S161.
8. Iseki K, Miyasato F, Oura T, Uehara H, Nishime K, Fukiyama K. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 547-554.

-
9. Nossent JC. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1197-1201.
 10. Hochberg M. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 664-666.
 11. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-680.
 12. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 551-558.
 13. Meddings J, Grennan MD. The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) in Dunedin. *N Z Med J*. 1980; 91: 205-206.
 14. Anstey A, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ. Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: high prevalence, morbidity and mortality. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 646-651.
 15. Fukase M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in Japan. In: Fukase M (Ed). *Systemic lupus erythematosus*. University Park Press, Baltimore 1980; pg. 3-10.
 16. Symmonds DPM. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus* 1995; 4: 176-178.
 17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
 18. Johnson H, Nived O. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 185-188.
 19. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-617.
 20. Santos MJ, Capela S, Figueira R et al. Caracterização de uma população portuguesa de doentes com lúpus eritematoso sistémico. *Acta Reum Port* 2007;32:153-161.

OSTEOBLASTS AND BONE FORMATION

Joana Caetano-Lopes,* Helena Canhão,**

João Eurico Fonseca**

Abstract

Bone is constantly being remodelled in a dynamic process where osteoblasts are responsible for bone formation and osteoclasts for its resorption.

Osteoblasts are specialized mesenchymal cells that undergo a process of maturation where genes like core-binding factor $\alpha 1$ (Cbfa1) and osterix (Osx) play a very important role. Moreover, it was found recently that the Wnt/ β -catenin pathway plays a part on osteoblast differentiation and proliferation. In fact, mutations on some of the proteins involved in this pathway, like the low-density lipoprotein receptor related protein 5/6 (LRP5/6), lead to bone diseases.

Osteoblasts have also a role in the regulation of bone resorption through receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand (RANKL), that links to its receptor, RANK, on the surface of pre-osteoclast cells, inducing their differentiation and fusion. On the other hand, osteoblasts secrete a soluble decoy receptor (osteoprotegerin, OPG) that blocks RANK/RANKL interaction by binding to RANKL and, thus, prevents osteoclast differentiation and activation. Therefore, the balance between RANKL and OPG determines the formation and activity of osteoclasts.

Another factor that influences bone mass is leptin, a hormone produced by adipocytes that have a dual effect. It can act through the central nervous system and diminish osteoblasts activity, or can have an osteogenic effect by binding directly to its receptors on the surface of osteoblast cells.

Keywords: Osteoblasts; Bone Formation; Wnt/ β -catenin Signalling; Leptin; Cbfa1.

Resumo

O osso está em constante remodelação num processo dinâmico, em que os osteoblastos são responsáveis pela sua formação e os osteoclastos pela sua reabsorção.

Os osteoblastos derivam de células mesenquimatosas que sofreram um processo de maturação, no qual genes como o *core-binding factor $\alpha 1$* (Cbfa1) e *osterix* (Osx) assumem um papel de grande importância. Foi descoberto recentemente que a via de sinalização Wnt/ β -catenina tem um papel relevante na diferenciação e proliferação do osteoblasto. Na realidade, mutações em determinadas proteínas envolvidas nesta via, como o co-receptor *low-density lipoprotein receptor related protein 5/6* (LRP5/6), são causa de doenças ósseas.

Os osteoblastos desempenham também um papel importante na regulação da reabsorção óssea através do *receptor activator of nuclear factor- κ B* (RANK) *ligand* (RANKL) que interage com o seu receptor RANK, expresso na superfície de pré-osteoclastos, induzindo a diferenciação e fusão destas células. Por outro lado, os osteoblastos secretam um receptor solúvel, a osteoprotegerina (OPG), que bloqueia a interacção RANK/RANKL através da sua ligação ao RANKL, prevenindo assim a diferenciação e activação do osteoclasto. Desta forma, o balanço entre RANKL e OPG determina a formação e actividade do osteoclasto.

Outro factor que influencia a massa óssea é a leptina, uma hormona produzida pelos adipócitos, que tem um efeito duplo. Pode actuar através do sistema nervoso central e diminuir a actividade do osteoblasto, ou pode exercer um efeito osteogénico através da interacção com os receptores presentes na superfície do osteoblasto.

Palavras-chave: Osteoblastos; Formação do Osso; Sinalização Wnt/ β -catenina; Leptina; Cbfa1.

*Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria

Introduction

Bone must be stiff, slightly flexible and light in order to make loading possible and facilitate movement. In particular, bone has a specific characteristic that distinguishes it from other materials: this tissue can respond according to the location and extent of the damage, remove it and replace it with new bone.¹

Bone is composed by cells and an extracellular matrix which becomes mineralized by the deposition of calcium hydroxyapatite, giving the bone rigidity and strength. Bone has three distinct cell types: the osteoblasts, or bone-forming cells, the osteoclasts, or bone-resorbing cells, whose functions are intimately linked,² and the osteocytes, which are osteoblasts entrapped within lacunae. In order to balance bone formation and resorption in healthy individuals, osteoblasts secrete factors that regulate the differentiation of osteoclasts and osteocytes secrete factors regulating the activity of both osteoblasts³ and osteoclasts.¹ Bone is constantly being resorbed by osteoclasts and then replaced by osteoblasts in a process called bone remodelling.² Resorption is much faster than formation: an area of bone can be resorbed in 2-3 weeks but it takes at least three months to rebuild it.⁴ Bone

resorption is probably the first event that occurs in response to a mechanical stress signal.⁵ In fact, resorption and formation are tightly coupled, so that after resorption a formation phase occurs and, normally, the amount of bone resorbed will be formed in the succeeding phase (Figure 1). This coordination arises from the linkage between osteoblasts and osteoclasts, which is mediated by the release of growth factors from bone during resorption.⁶

On the other hand, osteoblasts, have, in addition to their classic role as bone forming cells, the ability to regulate bone resorption through the expression of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand (RANKL), which links to its receptor, RANK, on the surface of pre-osteoclast cells, inducing their differentiation and causing bone resorption. On the contrary, the soluble decoy receptor (osteoprotegerin, OPG), also produced by osteoblasts, is able to block RANK/RANKL interaction by binding to RANKL and, thus, prevent osteoclast differentiation and activation, reducing bone resorption.⁶

In this article, we will review osteoblast biology and the processes that influence bone formation and resorption through this cell.

Osteoblasts

Osteoblasts have a very important role in creating and maintaining skeletal architecture; these cells are responsible for the deposition of bone matrix and for osteoclasts regulation. Osteoblasts are mononuclear, not terminally differentiated, specialized cells.⁷ When they are active, a large Golgi apparatus and an abundant rough endoplasmic reticulum is visible. In addition, osteoblasts form tight junctions with adjacent osteoblasts and have regions of the plasma membrane specialized in vesicular trafficking and secretion.⁸ As they differentiate they acquire the ability to secrete bone matrix.⁶ Ultimately, some osteoblasts become trapped in their own bone matrix giving rise to osteocytes which, gradually, stop secreting osteoid.⁸ Osteocytes are the most abundant cells in bone; these cells communicate with each other and with the surrounding medium through extensions of their plasma membrane.^{9,10} Therefore, osteocytes are thought to act as mechanosensors, instructing osteoclasts where and when to resorb bone and osteoblasts where and when to form it.^{1,10}

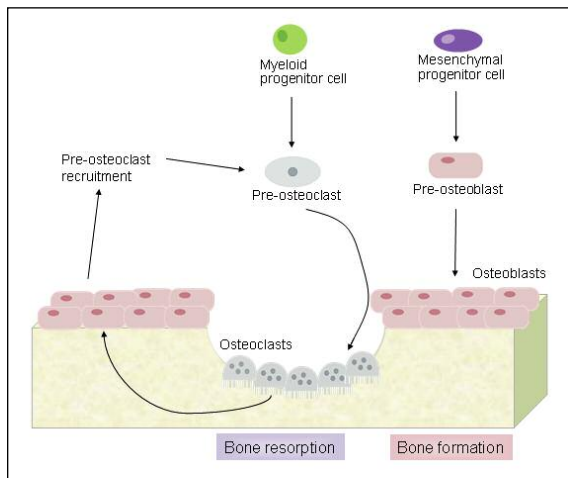


Figure 1. Bone is constantly being resorbed by osteoclasts and formed by osteoblasts in a coupled process, mediated by the release of growth factors from bone during resorption and by molecules produced by osteoblasts, which regulate the differentiation of osteoclasts. (Osteoblasts and osteoclasts symbols were adapted from Rheugulation Database, knowledge base on rheumatoid arthritis, www.rheugulationdb.com)

Wnt pathway on osteoblastogenesis

Wnts are secreted glycoproteins that are found in all animal species.¹¹ The human genome encodes 19 Wnt genes that bind to cell-surface receptors and mediate a cascade of events that regulate a variety of cellular activities, including cell fate, determination, proliferation, migration, polarity and gene expression. Wnts activate three distinct intracellular signalling cascades: the Wnt/ β -catenin pathway, the Wnt/ Ca^{2+} pathway and the Wnt/planar polarity pathway. The Wnt/ β -catenin pathway is frequently referred to as the canonical pathway and it promotes cell fate determination, proliferation and survival through the increase of β -catenin levels and alteration of gene expression by the transcription factor Lymphoid enhancer factor/T cell factor (Lef/Tcf).¹² Activation of this signalling pathway occurs with binding of Wnt to Frizzled (Fz), a transmembrane receptor, and low-density lipoprotein receptor related protein 5/6 (LRP5/6) co-receptors^{11,13} (Figure 2). In the absence of a Wnt ligand, the cytosolic level of β -catenin is kept low by its phosphorylation and degradation, thereby suppressing the expression of Wnt-responsive genes.¹² Inappropriate activation of Wnt signalling contributes to cancer and reduced Wnt signalling has been associated with osteoporosis.^{11,14}

The first indication that Wnt signalling has an important role in bone formation came from studies in humans where mutations that inactivate the Wnt co-receptor LRP5 were shown to cause osteoporosis. Moreover, gain-of-function mutations in this receptor increased Wnt signalling and resulted in a high bone mass phenotype, both in humans and mice,¹⁵ due to an elevated number of active osteoblasts which seem to be protected from apoptosis. In fact, the mutation G171V on LRP5 is a missense mutation¹⁴ that decreases the interaction between LRP5 and the Wnt antagonist Dickkopf1 (Dkk1), thereby diminishing its inhibitory effect on endogenous Wnt signalling.³ In mice, null mutations in LRP5 resulted in bone loss after birth, due to decrease in bone formation and osteoblast proliferation.⁴ Therefore, loss-of-function mutations in LRP5 lead to low bone density whereas gain-of-function mutations cause high bone mass.¹⁴ It was also found that a series of genes involved in the Wnt signalling pathway are induced during fracture repair in rodents, giving strength to the relation between Wnt signalling and LRP5 on bone.⁴

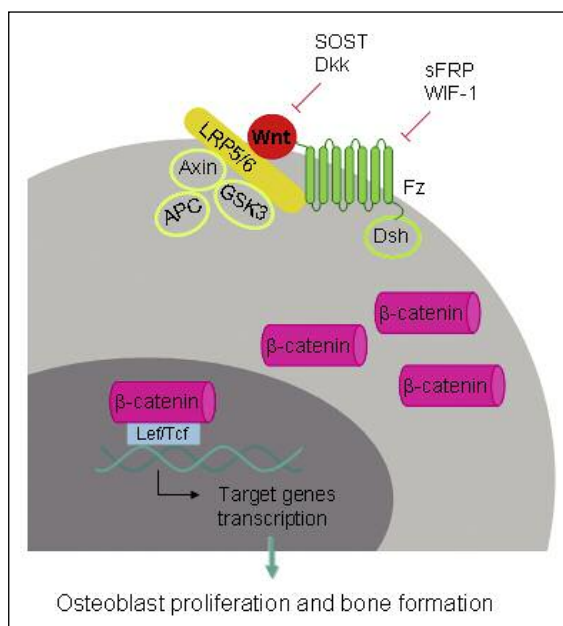


Figure 2. Canonical Wnt signalling has multiple roles in osteoblastogenesis, is essential for osteoblast lineage differentiation early in the development and, postnatally, is involved in osteoblast proliferation, survival and lifespan. Binding of Wnt to Frizzled and LRP5/6 receptors induce a signalling cascade that allows the accumulation of β -catenin in the cytosol. β -catenin then enters the nucleus where it promotes the transcription of target genes. APC – Adenomatous Polyposis Coli; Dkk – Dickkopf; Dsh – Dishvelled protein; Fz – Frizzled receptor; GSK3 – Glycogen Synthase Kinase-3 β ; LRP5/6 – Low-density Lipoprotein Receptor Related Protein 5/6; sFRP – secreted frizzled-related protein; WIF-1 – Wnt inhibitory factor; Lef/Tcf – lymphoid enhancer factor/T cell factor. (Adapted from Krishnan et al.)¹³

LRP5 is expressed at low levels in various tissues, shows little temporal changes, and constitutes a key factor in bone regulation. This effect is linked to the role of LRP5 on the Wnt signalling pathway. LRP5 interacts with proteins from the Wnt family to form a complex with Fz, leading to the activation of the canonical Wnt signalling pathway.⁴ In fact, β -catenin activity is essential for the differentiation of mature osteoblasts and, consequently, for bone formation. However, lack of this molecule does not change the differentiation of osteoprogenitor cells into the early osteoblastic precursors but, instead, it blocks the expression of Osterix (Osx) and, as a consequence, these cells acquire a chondrogenic phenotype.³ The effect of LRP5 on bone mass is mediated by the β -catenin Wnt signalling pathway and, *in vitro*, it results in

the expression of an early osteoblast marker, alkaline phosphatase (ALP). Although this signalling pathway is involved in the regulation of osteoblastogenesis and bone formation, a specific Wnt protein that triggers its activation has still not been identified.¹⁵ In fact, several Wnt genes, such as Wnt1, Wnt4, Wnt5 α , Wnt9 α /14 and Wnt7b are expressed in either osteoblast precursors or adjacent tissues during development, and Wnt3 α and Wnt10b are expressed in bone marrow,¹³ but only Wnt10b mutants express a postnatal decrease in bone mass.³ The expression of Wnt10b in mesenchymal progenitor cells, *in vitro*, induces the expression of the transcription factors core binding factor α 1 (Cbfa1), Distal-less homeobox 5 (Dlx5) and Osx, stimulating osteoblastogenesis. These observations substantiate the fact that Wnt signalling influences the differentiation of the precursor cells by increasing the expression of key osteoblastogenic transcription factors¹⁵ (Figure 3). On the other hand, Wnt10b inhibits the transcription factors CCAAT/enhancer-binding protein α (C/EBP α) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), blocking adipogenesis.¹⁵ Thus, Wnts have also a role on mesenchymal precursor cells lineage commitment and adipogenesis is most likely

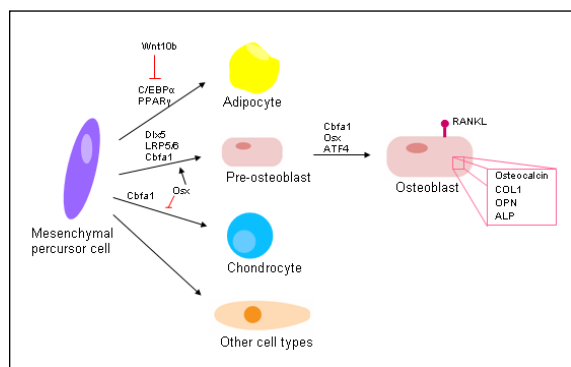


Figure 3. Mesenchymal precursor cells give rise to several cell types, among which are osteoblasts.

ALP – alkaline phosphatase; ATF4 – activating transcription factor 4; cbfa1 – core binding factor α 1; COL1 – collagen type I α 1; C/EBP α – CCAAT/enhancer-binding protein α ; Dlx5 – distal-less homeobox 5; LRP5/6 – low – density lipoprotein receptor related protein 5/6; Osx – osterix; OPN – osteopontin; PPAR γ – peroxisome proliferators-activated receptor γ ; RANKL – receptor activator of nuclear factor- κ B ligand. (Osteoblasts and osteoclasts symbols were adapted from Rheugulation Database, knowledge base on rheumatoid arthritis, www.rheugulationdb.com)

the default pathway for the cells that do not receive proper inductive signals to become osteoblasts, chondrocytes, myocytes or other mesodermal cells.¹² As a matter of fact, a relationship between osteoblast and adipocyte differentiation might exist, where an increase in osteoblast differentiation is associated with a decrease in adipocyte differentiation.

Wnt signalling is tightly regulated by secreted antagonists. An example of this regulation is the interaction of Wnt with the receptor Fz which is inhibited by members of the secreted frizzled-related protein family (sFRP) and Wnt inhibitory factor (WIF-1).¹² On the other hand, LRP5/6 activity is antagonized by sclerostin (encoded by the *SOST* gene) and members of the Dkk family.¹³ Canonical Wnts upregulate Dkk2 expression which, in turn, controls some of the processes required for terminal osteoblast differentiation, mostly by removing the cells from the cell cycle. In fact, Dkk2 is important in late stages of osteogenic differentiation, particularly for the formation of mineralized matrix.¹⁶ LRP5 and LRP6 are receptors for the Wnts and for other types of molecules such as sclerostin, which is produced by osteocytes, inhibiting the proliferation and maturation of osteoblasts and promoting their apoptosis. Mutations that reduce *SOST* function, in humans, cause abnormal growth of bone tissue, giving rise to a disease named sclerosteosis. Also, the function of mature osteoblasts, including the ability to synthesize extracellular matrix proteins requires LRP5 as well as the signalling protein activating-transcription factor 4 (ATF4).⁵

Wnt/ β -catenin pathway acts by attenuating osteoclastogenesis¹³ through transcriptional regulation of OPG, since the expression of this molecule was found to be upregulated by canonical Wnt signalling in an *in vitro* screen for Wnt-regulated genes. OPG is also a direct target of the β -catenin-Tcf complex in osteoblasts, and Tcf1 is probably a transcription factor required for OPG regulation.³

Genes expressed in osteoblasts

Osteoblasts derive from mesenchymal precursor cells^{8,17} which also originate chondrocytes, myoblasts, adipocytes and tendon cells, depending on the transcription factors that regulate the pathway.^{4,5,18} Three of these transcription factors are Cbfa1, Osx and ATF4, which have been identified as controllers of the osteoblastic lineage.^{5,18} In the absence of Cbfa1 and Osx, no osteoblasts are formed. Also, bone morphogenic proteins (BMPs),

members of a family of secreted growth factors, provide important and specific signals that are essential for full osteoblastogenic differentiation.⁵ In cell culture, osteoblasts resemble fibroblasts; the only morphological trait osteoblast specific is located outside the cell in the form of a mineralized extracellular matrix. Moreover, all the genes expressed in fibroblasts are also expressed in osteoblasts. In fact, these cells have only two specific transcripts, one encoding Cbfa1 and other encoding osteocalcin, an inhibitor of osteoclast function that is only expressed when these cells are completely differentiated.²

Cbfa1, also known as Runx2, Osf2 and AML3,⁴ has all the properties of a differentiation factor for the osteoblast lineage. During embryonic development, Cbfa1 is expressed just before osteoblast differentiation and only in mesenchymal cells committed to become either chondrocytes or osteoblasts. Subsequently, the expression of this transcription factor becomes limited to osteoblasts² and is required for the expression of osteoblast-specific proteins, such as osteocalcin.⁸ Cbfa1-null mice lack osteoblasts. However, they are able to develop cartilage with late chondrocyte maturation.^{2,4} Also, through regulation of osteocalcin expression, Cbfa1 controls bone formation by differentiated osteoblasts. Binding sites for Cbfa1 are also present in the regulatory sequences of most genes that are required for the synthesis of extracellular matrix.² Osx is another factor involved on osteoblast differentiation and acts downstream of Cbfa1 to induce differentiation of osteoblasts. Mice that are deficient in Osx develop a normal-shape skeleton composed only by cartilage, without osteoblasts or mineralized matrix. However, their cartilage is normal, containing fully differentiated chondrocytes, which points to a specific role of Osx in osteoblast differentiation.⁴

During differentiation, osteoblasts express a characteristic pattern of genes that distinguish them from other cell types. Collagen type I α 1 (COL1) is expressed from the beginning of osteoblast differentiation and is the main structural component of bone matrix. Osteopontin (OPN), a non-collagenous matrix protein, and ALP are important in stabilizing the matrix. Osteocalcin is another non-collagenous protein that is almost exclusively expressed in bone and is up-regulated in the late differentiation stage. This stage coincides with the onset of mineralization suggesting that osteocalcin may play a part in the regulation of

matrix mineralization.¹⁹

RANKL and OPG

RANKL is a member of the Tumour Necrosis Factor (TNF) superfamily of cytokines. Also known as TNFSF11, TRANCE, OPGL, ODF and CD252,²⁰ RANKL was initially identified as a cytokine produced by T cells and needed for their interaction with dendritic cells²¹ and later it was found that this protein mediates the differentiation of T and B lymphocytes.²² RANKL is produced as a membrane-bound protein in osteoblasts, bone marrow stromal cells, activated T lymphocytes²³ and smooth muscle cells²⁴ and cleaved into a soluble form by a metalloprotease.²³ The cell-bound form is the most common and is expressed by many cell types. On the other hand, the expression of the secreted form is restricted to activated T cells^{25,26} and mast cells.²⁷ Structurally, RANKL has an organization very similar to that of other TNF family members, with a short intracellular domain and a long extracellular domain, where the first exons encode for the intracellular domain, and the extracellular domain is encoded by the middle and last exons. In fact, through analysis of the phylogeny of the TNF family, it was found that RANKL is closely related to CD40L and that these molecules appear to derive from an ancestor gene that diverged from other TNF family members.²⁰

TNF family members mediate several biological processes and RANKL is specially important in bone, in the immune system²² and in mammary epithelium.²⁸ In bone, the expression of RANKL on osteoblast cells allow the maturation, differentiation and activation of osteoclasts by binding to its receptor, RANK (Figure 4), on osteoclast precursors, in the presence of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF).^{29,30} Deletion of the RANKL gene in mice resulted in severe osteopetrosis and a complete lack of osteoclasts, as a result of an inability of osteoblasts to support osteoclastogenesis.²⁰ Analysis of RANKL promoter revealed the presence of binding sites for two potent stimulators of this protein, vitamin D and glucocorticoids, as well as the binding site for Cbfa1.^{26,30}

OPG, also known as TNFRS11B, OCIF and TR1, was first identified in 1997 as being a protein that exhibits a protective effect on bone.³¹ Although, it is expressed ubiquitously and abundantly in many tissues and cell types,²⁶ OPG is a member of the

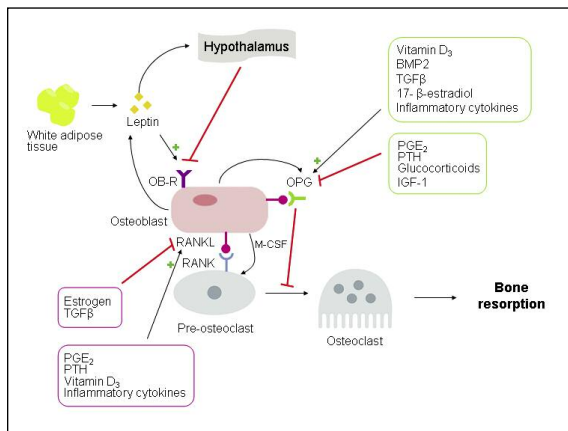


Figure 4. Osteoblasts secrete two proteins, RANKL and OPG, which are responsible for the communication between osteoclasts and their precursors. These two molecules have antagonistic effects on bone mass; while RANKL induce bone resorption, OPG blocks it. Leptin can act through the hypothalamus blocking osteoblast activity, or it can act directly on osteoblast receptors enhancing osteoblast function. IGF-1 – insulin-like growth factor 1; M-CSF – macrophage-colony stimulating factor; OB-R – leptin receptor; OPG – osteoprotegerin; PGE₂ – prostaglandin E₂; PTH – parathyroid hormone; RANK – receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL – RANK ligand; TGF β – transforming growth factor β . (Osteoblasts and osteoclasts symbols were adapted from Rheugulation Database, knowledge base on rheumatoid arthritis, www.rheugulationdb.com)

TNF receptor superfamily, which consists of transmembranar proteins that evoke signal transduction, mediating several biological responses, such as cytotoxicity, apoptosis and cell survival, proliferation and differentiation.^{31,32} OPG was identified only as a soluble protein,^{31,33} closely related to CD40,²⁹ which is able to bind to its respective ligand, thereby preventing the activation of cellular targets. In fact, the main function of OPG is to antagonize RANKL effects, by interrupting the signalling between osteoblasts and osteoclast progenitors^{28,34} (Figure 4). Indeed, over expression of OPG in mice resulted in osteopetrosis, due to inhibition of osteoclast maturation, whereas OPG-deficient mice exhibit osteoporosis.²⁵

The human OPG gene is located on chromosome 8, in an area closely linked to other proteins involved in bone-forming activity, which raised the possibility that this region may enclose a cluster of genes involved in the regulation of bone development and metabolism.³¹ The promoter region of the OPG gene has also several polymorphisms that

could result in altered binding of transcription factors, possibly affecting gene transcription,³⁵ and result in changes in bone mineral density which, ultimately, might lead to bone metabolic diseases.³⁴

RANKL and OPG are both produced by osteoblasts and have an important role in regulating osteoclasts.^{5,6} It has been proposed that several factors can regulate the RANKL/OPG ratio and, thus, regulate osteoclastogenesis. Among these factors are vitamin D₃,³¹ IL-1 α , IL-1 β , TNF α , TNF β , bone morphogenic protein (BMP) 2, transforming growth factor β (TGF β) and 17 β -estradiol that increase OPG levels, whereas prostaglandin E₂ (PGE₂), parathyroid hormone (PTH),²⁹ glucocorticoids and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) decrease them.³⁶ There is also evidence pointing to a change of RANKL/OPG ratio in response to gene transcription activity due to polymorphisms enclosed in their promoter regions.³⁵ On the other hand, PTH, PGE₂, inflammatory cytokines and vitamin D₃ stimulate RANKL, whereas the expression of this molecule is attenuated by estrogen and TGF β .³⁷

In an *in vitro* study, RANKL mRNA levels were found to be higher in undifferentiated cells and decrease 5-fold during osteoblasts differentiation, whereas OPG mRNA levels were much lower in undifferentiated cells and increased 7-fold during differentiation. Moreover, these findings are in agreement with the fact that only undifferentiated cells can support osteoclastogenesis, while partially or completely differentiated cells cannot.⁶ Accordingly, the amount of RANKL and OPG expressed by osteoblasts depends on their stage of differentiation: pre-osteoblast cells express high levels of RANKL and relatively low levels of OPG, thus stimulating osteoclast differentiation and function. On the other hand, more mature osteoblasts express higher levels of OPG, in comparison to RANKL levels, inhibiting osteoclast differentiation and function.⁵ Hence, a high RANKL/OPG ratio in bone microenvironment is the main molecular mechanism that determines osteoclastogenesis.^{6,23} RANKL and OPG mRNA levels were shown to correlate with altered resorption in response to physiological stimuli, such as calcium concentration and hormonal treatment.¹⁹

The role of Leptin

Leptin was first identified as an hormone secreted

by the white adipose tissue.²³ It acts by binding to a hypothalamus receptor and regulates body weight through appetite suppression and increased energy expending.⁴ Leptin is known to act in the immune system, reproduction, development, hematopoiesis, angiogenesis and in the skeletal tissue.³⁸

Two opposing mechanisms have been suggested to explain the effect of leptin on bone metabolism. On one hand, leptin can act locally to promote the development of osteoprogenitor cells and stimulate osteoblasts to form new bone and, on the other hand, leptin can act through the central nervous system decreasing osteoblast activity²³ (Figure 4). Mice genetically deficient in leptin, or leptin receptor, have an obese phenotype, with a high bone mass.^{2,38} However, when leptin is injected intracerebroventricularly, there is a decrease in bone-forming activity and a return to the bone mass seen in a wild-type mice, suggesting that leptin acts through a central pathway after binding to its receptor in the hypothalamic nuclei.^{38,39} In addition, increased serum levels of leptin decrease bone mass suggesting that serum levels of this hormone might control bone mass through a neuronal pathway.⁴⁰ It is still unclear which are the mechanisms relating leptin, central nervous system and bone. However, it is known that in the hypothalamic nuclei leptin receptors are co expressed in neurons expressing the appetite-suppressing neuropeptides proopiomelanocortin (POMC) and cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) and in neurons expressing the appetite-inducing neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AgRP). Interestingly, intracerebroventricular injection of leptin results in reduced expression of NPY and AgRP and increased expression of POMC. Thus, this provides preliminary evidence that the melanocortin pathway might be involved in leptin signalling, at least for its appetite regulator role.⁴¹

When leptin acts directly on osteoblast and chondrocyte surface receptors it can have an osteogenic effect.^{38,39} There are six isoforms of the leptin receptor (OB-R), created by different splicing variants of the gene *ob*, but only four of them (OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc and OB-Rf) are expressed on osteoblasts. From these, just OB-Ra and OB-Rb are able to mediate leptin-induced signalling transduction into the cell.⁴² It was also found that primary human osteoblasts transcribe, translate and secrete leptin and that leptin expression fluctuates during its differentiation. In fact, in mesenchymal

cells, leptin expression is present and in proliferating osteoblasts is suppressed, while it reappears in late stage osteoblasts. Accordingly, it can be argued that leptin increases bone formation by enhancing human osteoblast proliferation, collagen synthesis and mineralization.⁴³ Moreover, leptin serves as an osteoblastic antiapoptotic agent by reducing the mRNA levels of Bax- α /Bcl-2, which facilitate the transition of mature osteoblasts to osteocytes.^{39,43}

Due to the fact that RANKL and OPG are involved in the interaction between osteoblasts and osteoclasts, the influence of leptin upon these molecules was investigated. In an *in vitro* study, it was found that leptin decreases RANKL mRNA expression but had no effect on OPG mRNA levels.²³ This observation raised the hypothesis that leptin can affect bone remodelling through the RANKL/OPG pathway. This effect may depend on leptin serum levels which, in humans, are influenced by food intake, periods of growth and reproduction.²³

Conclusions

Cbfa1 and Osx genes are critical in osteoblast differentiation. In addition, the Wnt/ β -catenin pathway plays a role not only on osteoblast differentiation but also on its proliferation. In fact, mutations in some of the proteins involved in this pathway, like LRP5/6 lead to bone diseases. Osteoblasts are also influenced by leptin in a dual way: inhibitory, through the central nervous system, or stimulatory through the direct binding on surface receptors. On the other hand, osteoblasts are responsible for the RANKL/OPG balance which is the major determinant of osteoclast differentiation.

Although most of the current therapeutic options for osteoporosis antagonize bone resorption, the increasing knowledge on osteoblast regulation is creating new hypothetical targets that can transform the future of osteoporosis management.

Correspondence to:

João Eurico Fonseca
Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Edifício Egas Moniz
Av. Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

References

1. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and

- structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-2261.
2. Dacy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-1504.
 3. Hartmann C. A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 151-158.
 4. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003; 423: 349-355.
 5. Krane SM. Identifying genes that regulate bone remodeling as potential therapeutic targets. *J Exp Med* 2005; 201: 841-843.
 6. Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S, Riggs BL. The expression of osteoprotegerin and RANKL ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology* 2000; 141: 4768-4776.
 7. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Epidemiologia da osteoporose. Mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Acta Reumatológica Portuguesa* 2005; 30: 225-240.
 8. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1301-1305.
 9. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1-8.
 10. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
 11. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006; 119: 395-402.
 12. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene* 2004; 341: 19-39.
 13. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202-1209.
 14. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development* 2004; 131: 1663-1677.
 15. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 3324-3329.
 16. Li X, Liu P, Liu W, et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. *Nat Genet* 2005; 37: 945-952.
 17. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature* 2003; 423: 316-318.
 18. Stains JP, Civitelli R. Genomic approaches to identifying transcriptional regulators of osteoblast differentiation. *Genome Biol* 2003; 4: 222.
 19. Thomas GP, Baker SU, Eisman JA, Gardiner EM. Changing RANKL/OPG mRNA expression in differentiating murine primary osteoblasts. *J Endocrinol* 2001; 170: 451-460.
 20. Kodaira K, Kodaira K, Mizuno A, et al. Cloning and characterization of the gene encoding mouse osteoclast differentiation factor. *Gene* 1999; 230: 121-127.
 21. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-179.
 22. Lam J, Nelson CA, Ross FP, Teitelbaum SL, Fremont DH. Crystal structure of the TRANCE/RANKL cytokine reveals determinants of receptor-ligand specificity. *J Clin Invest* 2001; 108: 971-979.
 23. Lamghari M, Tavares L, Camboa N, Barbosa MA. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J Cell Biochem* 2006; 98: 1123-1129.
 24. Kim HH, Shin HS, Kwak HJ, et al. RANKL regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. *Faseb J* 2003; 17: 2163-2165.
 25. Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, et al. Localization of RANKL (receptor activator of NF kappa B ligand) mRNA and protein in skeletal and extraskelatal tissues. *Bone* 1999; 25: 525-534.
 26. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243-253.
 27. Ali AS, Lax AS, Liljestrom M, et al. Mast cells in atherosclerosis as a source of the cytokine RANKL. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 672-674.
 28. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 457-475.
 29. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5055.
 30. Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, et al. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1088-1098.
 31. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.
 32. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329-1337.
 33. Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, et al. Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem* 1998; 273: 5117-5123.
 34. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 344-349.
 35. Arko B, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A, Hudler P, Marc J. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4080-4084.
 36. Walsh MC, Choi Y. Biology of the TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 251-263.
 37. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 17-25.
 38. Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003; 362: 1572-1574.
 39. Reseland JE, Gordeladze JO. Role of leptin in bone growth: central player or peripheral supporter? *FEBS Lett* 2002; 528: 40-42.
 40. Eleftheriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3258-3263.
 41. Plum L, Ma X, Hampel B, et al. Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes KATP channel activation and leads to diet-sensitive obesity. *J Clin Invest* 2006; 116: 1886-1901.
 42. Lee YJ, Park JH, Ju SK, You KH, Ko JS, Kim HM. Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis. *FEBS Lett* 2002; 528: 43-47.
 43. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825-836.

HOW GOOD IS TO SWITCH BETWEEN BIOLOGICS? A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE.

Loreto Carmona MD, PhD,* Ana Ortiz MD, PhD,** Miguel Ángel Abad MD, PhD***

Abstract

Despite the biological rationale for switching between TNF-antagonists, there is not a definitive answer from a clinical point of view.

Methods: We performed a systematic review. The strategy for the literature search included synonyms for the active drugs, trade names, and different synonyms for biologic therapies, plus the words “switch” or “switching”, limited to studies in humans. The time limit was March 1st 2007. From 256 initial hits in Medline and Embase, plus 13 abstracts from rheumatology meetings, we finally included 33 studies.

Results and discussion: The most frequently studied switches are those between etanercept and infliximab. The mean number of patients studied per type of switch was 126. There are, apart from retrospective observational studies and cases series, 5 prospective cohorts from biologic registries, 1 randomised open-label clinical trial and 1 phase IV clinical trial, all seven of which are of moderate to good quality. The results are promising but not excellent. Any switch, especially those between monoclonal antibodies, have an effect size that is usually lower than that of a first biologic. When the switch is due to an adverse event with the first TNF-antagonist, however, the response rate of the second one is high. Perhaps the best alternative when a first TNF-antagonist fails is to start a different type of biologic, and leave the switch to another TNF-antagonist in the case of adverse event to the previous one.

Keywords: Switch; Biologic; TNF-antagonist; Arthritis; Systematic Review.

Resumo

Apesar da fundamentação biológica para a troca

*Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, Spain

**Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

***Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Spain

(*switch*) entre antagonistas do TNF, não existe uma resposta definitiva do ponto de vista clínico.

Métodos: Realizámos uma revisão sistematizada. A estratégia para a pesquisa bibliográfica incluiu sinónimos para os fármacos activos, nomes comerciais e diferentes sinónimos para terapêuticas biológicas, mais as palavras “switch” ou “switching”, limitando a pesquisa a estudos em humanos. O limite temporal foi 1 de Março de 2007. Dos 256 artigos detectados na Medline e Embase e dos 13 resumos de congressos de reumatologia, incluímos 33 estudos.

Resultados e discussão: Os *switches* mais frequentemente estudados foram entre etanercept e infliximab. O número médio de doentes estudado por tipo de *switch* foi de 126. Existem, para além de estudos retrospectivos observacionais, 5 coortes prospectivas dos registos de biológicos, 1 estudo aberto aleatorizado e um estudo de fase IV, todos os sete de qualidade moderada a boa. Qualquer que seja o *switch*, mas especialmente os efectuados entre anticorpos monoclonais, o benefício é geralmente inferior ao do primeiro agente biológico. Contudo, quando o *switch* se deve a um efeito adverso ao primeiro antagonista do TNF, a proporção de resposta ao segundo é alta. Provavelmente, a melhor alternativa perante a falência a um primeiro antagonista do TNF é iniciar um diferente tipo de agente biológico, reservando o *switch* para outro antagonista do TNF para os casos de efeito adverso com o primeiro fármaco.

Palavras-chave: Switch; Biológicos; Anti-TNF; Artrite; Revisão Sistematizada.

Introduction

When, less than a decade ago, biotechnology products entered the scene of the inflammatory rheumatic diseases, little was foreseen of what was to come. Rheumatologists became, with the thoughtful use of the so-called biologics, the speakers in front of Health authorities for other specialists willing to use this new kind of compounds. Part of this

paradigm shift, came along with the high price of the biologics. From using drugs that had almost no cost to the health system, rheumatologists started millionaire treatments, and hospital managers looked at us as children with new toys, refraining us from using biologics loosely. Some managers even banned the use of more than one biologic in the same centre, alluding to the same mechanism of action, as at least three of the new agents blocked tumour necrosis factor alpha (TNF- α) action. Some rheumatologists were also sceptical: How sure could we be that exchanging between molecules with so similar mechanism of action would be a useful and safe measure? Is it reasonably, for patients who have failed one TNF- α antagonist, to give them a trial with another similar agent? Or is this measure a simple waste of time and money? Is it safe to change from certain biologics to others? How about switching biologics in other diseases apart from rheumatoid arthritis?

Switching is a common practice. In a survey to United States rheumatologists in 2005, 91% reported using a TNF- α antagonist with other disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) in patients with severe rheumatoid arthritis who had responded inadequately to methotrexate.¹ Additionally, over 94% of the rheumatologists reported switching patients from one TNF- α antagonist to another due to inadequate response or side effects. A few opinion articles have been published on this issue,²⁻⁵ and some practical guidelines, like those from the French Society for Rheumatology, recommend the use of any one of the biologics in patients with inadequate response to a previous one.⁶

Other alternatives to switching between TNF- α antagonists exist. These include combining them with DMARDs other than methotrexate. Also new biologics have been made available, or are under research, in the last two years. These biologics' mechanisms of action involve targeting B cells with an anti-CD20 antibody (rituximab), blockade of T cell co-stimulation by a CTLA-4 Ig fusion protein (abatacept), blockade of interleukin (IL)-6 signalling with an antibody to the IL-6 receptor (MRA), and neutralizing IL-15 by a monoclonal antibody.

Rationale for Interchange

It is not uncommon to switch between biologics in other diseases and treatments. In all cases, patients who require a biologic agent are often difficult to

manage, and the comorbidities that are prevalent in these patients further complicate management and agent selection. Although effectiveness may not appear notably different between the various agents available, and since there is no *a priori* mean to determine the effect of a given biologic agent on an individual patient, therapeutic interchange is inadvisable once a patient has been stabilized.⁷

To explain differences among anti-TNF- α agents and to provide a rationale for trying several anti-TNF- α agents in the same patient, data on pharmacokinetics and mechanisms of action suggest a number of hypotheses. First, the half-life is 3 days for etanercept, 10 days for infliximab, and 13 days for adalimumab. These half-life differences may translate into differences in the duration of TNF- α neutralization. Also, the two monoclonal antibodies, infliximab and adalimumab, exhibit very strong affinity for TNF- α , which may increase the percentage of neutralized TNF- α molecules. In addition, the complexes formed when monomeric and trimeric soluble and membrane-associated TNF- α bind to the anti-TNF- α agent are far more stable with the monoclonal antibodies infliximab and adalimumab than with the soluble receptor etanercept. Finally, the monoclonal antibodies are highly specific of TNF- α , whereas etanercept also binds to lymphotoxin α . This last effect may play a role in disorders associated with high lymphotoxin levels, such as juvenile idiopathic arthritis. Also, although the available TNF- α inhibitors have similar efficacy in rheumatoid arthritis, they differ in their effectiveness in other rheumatic diseases. Etanercept, in contrast to the monoclonal antibodies, is not effective in the treatment of granulomatosis disorders such as Crohn's disease, Wegener's granulomatosis, and sarcoidosis. Taken together, the data provide a strong rationale for switching TNF- α inhibitors in the event of failure.

Methods for a Systematic Review on Switching

Despite the biological rationale for switching, there is not a definitive answer from a clinical point of view. Therefore, we performed a systematic review on this matter. The strategy for the literature search included synonyms for the active drugs, trade names, and different synonyms for biologic therapies, plus the words "*switch*" or "*switching*", limited to studies in humans. The time limit was March 1st 2007. With such a strategy, we captured 177 cites in Medline (through PubMed) and 203 cites in

Embase (through Ovid), of which 123 were duplicates and were discarded. We decided to include any study in which a measure of efficacy, effectiveness, or safety of switching between biologics had been assessed. We decided not to exclude studies because of the design, except for narrative reviews, neither we excluded studies based on the population studied, provided that the study was focused in inflammatory arthritis, or on sample size. We additionally discarded, by reading the 256 titles, all articles that were clearly unrelated to the issue, thus yielding a total of 31 articles. We read the abstracts of these 31 articles and selected 23 for detailed review. Additionally, we searched the abstracts presented at the American College of Rheumatology, EULAR, and the Spanish Society of Rheumatology meetings for the last 5 years, and obtained 13 useful abstracts, of which all those that corresponded to subsequently published studies were discarded from detailed analysis. We collected systematically data on the design, the patient population studied, the number and type of switches and the results in the included studies.

Studies on Switching

Tables I through IV show the synthesis of the data collected from the 33 finally included studies, by type of switching. The first studies on switching were published in 2002, and most of them came from North America and from Europe. The most frequently studied switches are those between etanercept and infliximab. Up to five studies have addressed the effectiveness of switching between monoclonal antibodies. Many studies contribute to information on different types of switching, and some provide information on over four different types of analyses. The number of patients by analysis varies greatly, from 1 to 956, with a mean *n* per switch of 126 patients studied, although the majority of studies includes less than 30 patients.

The classification of the studies based on the design showed that they were mainly observational prospective (*n*=13) or retrospective (*n*=2) studies, and case series or reports (*n*=11), of moderate to poor quality. There were, however, some prospective cohorts from biologic registries (*n*=5) and a randomised open-label multicentre clinical trial and a phase IV clinical trial, all seven of which were of moderate to good quality.

The patients included in the studies are mainly

those in which a switch may be indicated. The majority are rheumatoid arthritis patients (total studied *n*=3,487) but some studies have included also spondyloarthritis (total *n*=41), and juvenile idiopathic arthritis patients (total *n*=16). The study from Gómez-Reino et al, includes an admixture of patients, representing all rheumatic diseases for which a biologic can be used (*n*=488).⁸ Taking the means of the studies of rheumatoid arthritis, most patients included are women (83%, range: 60-100), the average age is 52 (range: 32-68), and the disease duration is 12 years (range: 3-27). Regarding activity and function, the mean DAS is high, 5.6 (range: 2.4-6.8), as well as the mean HAQ, 1.7 (range: 1.5-1.9). Still some studies lack a description of the patients at baseline, and in most of them the duration of a previous treatment with a biologic is not reported.

Most studies utilize TNF antagonists at their recommended doses, although some of the studies that have involved infliximab treated patients, accepted dose escalation or reducing dose intervals. Studies on spondyloarthropathies used higher doses in general as compared to rheumatoid arthritis ones. Other studies do not provide information regarding the dose or regimes utilized.

The results are promising but not excellent. Any switch, specially those between monoclonal antibodies, have an effect size that is usually lower than that of a first biologic. Studies on switches between DMARDs show the same picture, patients who fail more than one option are not always easy to rescue with a new one.⁹ Perhaps the exception is when the switch is due to an adverse event with the first biologic, in which case the response rate is high. Moreover, the patient will not necessarily have the same adverse event with the second or third biologic.¹⁰

Switching Biologics in Diseases other than Rheumatoid Arthritis

There is not much information on other diseases apart from rheumatoid arthritis. The best evidence comes from a 54-week, open-label, prospective, follow-up study to evaluate the efficacy and tolerability of etanercept administered at 50 mg once weekly in patients with active ankylosing spondylitis who were resistant or intolerant to previous therapy with infliximab.¹¹ At week 24, ASAS20 was achieved by 18 (78%) out of 23 patients, ASAS50 by 12 (52%) out of 23. At week 54, ASAS20 was reached

Table I. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review in which an Analysis of the Switch from Soluble Receptor (Etanercept) to TNF Monoclonal Antibodies (Infliximab or Adalimumab) was Included. Sorted by Number of Patients Studied.

Study	Patients	Intervention	Results
Gomez-Reino, 2006 ⁸ Spain Prospective cohort from a biologic registry (BIOBADASER)	52 pts with chronic arthritis on ETN who switched to IFX (in 82% of the cases due to inefficacy). Full description not provided.	Doses not provided.	a) Effectiveness (drug survival): First year survival of the switch to IFX was 0.28 (95% CI: 0.15-0.42). b) Safety. The reason for discontinuing IFX was AEs in 54% of cases.
Hansen KE, 2004 ¹⁸ United States Observational comparative retrospective multicentre study. Duration not provided. Supported by Aventis	93 RA pts with IFX + LEF a) 20 pts had switched from ETN to IFX (17 due to LOE, 3 to AEs) (Group Switchers): 60% women. Mean age 48. Mean disease duration 9 years b) 73 had not previously used ETN (control group): 75% women. Mean age 48. Mean disease duration 10 years	IFX mean number of infusions and doses: Group "switchers": 5.7 infusions, 4.4 mg/kg Control: 5 infusions, 3.19 mg/kg	a) Efficacy. Comparison between groups (Switchers vs control): • Reduction in SJC: 64% vs 62% (p=0.56) • Reduction in prednisone dose: 53% vs 33% (p=0.07) • ESR: increased 100% vs decrease in 38% (p=0.04) • Decrease in C-RP: 28% vs 51% (p=0.46) b) Safety • No analytical disorders. • Infections: 15% vs 9.6% (p=0.69) • Infusion reactions: 4 in control group (p=0.58)
Keystone EC, 2004 ¹⁹ Canada Study RADIUS, observational prospective. Duration 6 months	72 RA pts who switched from ETN to IFX due to LOE. Mean RA duration 9 years.	Doses or regimens not provided.	c) Efficacy after 6 months • HAQ -0.13 • SJC -4.14 • Patient global assessment -0.84 • Physician global assessment: +2.37 d) Safety. Not enough information provided.
Shergy WJ, 2002 ²⁰ United States Case series. Duration not provided.	40 RA pts who had switched from ETN to IFX due to LOE. 65% women. Mean age 61. Mean disease duration 10 years.	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: mean 3.5 mg/kg	a) Efficacy after 14 weeks • 38% reduction in prednisone dose • 66% improvement in SJC • 20% reduction in ESR • 1 pt discontinued due to no response. b) Safety. 5 pts discontinued (3 due to AEs, 1 due to the cost of treatment, 1 due to lung cancer)
Yazici Y, 2004 ²¹ United States Observational prospective study. Study duration: 1 year 3 months	37 RA pts treated with IFX who had switched from ETN to IFX due to LOE. 77% women. Mean age 61. Mean disease duration 13 years.	No dose specification.	a) Efficacy. 16 pts (43%) are not included in the analysis owing to insufficient data. No improvement was seen in HAQ, pain and morning stiffness. b) Safety. Being ETN naive or have failed previously to it does not make any difference in safety.

(continue)

Table I.

Study	Patients	Intervention	Results												
Furst, 2007 ²² United States Randomized, open-label, multicenter, clinical trial (OPPOSITE study) for 16 weeks	28 RA pts switching from ETN to IFX due to an inadequate response to ETN. 90% women. Mean age 50. Median disease duration 9 years for IFX-treated pts, and 12 years for ETN-treated ones. Mean DAS28 6.3	Pts were randomized 1:1 to: a) discontinue ETN and receive IFX 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6, 14, and 22 b) continue ETN 25 mg twice weekly. All pts remained on background MTX.	a) Efficacy (Single blind assessor). At week 16: <table><tr><td></td><td>IFX</td><td>ETN</td></tr><tr><td>ACR20</td><td>62%</td><td>29%</td></tr><tr><td>ACR59</td><td>31%</td><td>14%</td></tr><tr><td>DAS28</td><td>-31%</td><td>-16%</td></tr></table> b) Safety. Both drugs were well tolerated; 54% of IFX-treated patients and 50% of ETN-treated patients reported AEs.		IFX	ETN	ACR20	62%	29%	ACR59	31%	14%	DAS28	-31%	-16%
	IFX	ETN													
ACR20	62%	29%													
ACR59	31%	14%													
DAS28	-31%	-16%													
Ang HT, 2003 ²³ United States Case series Duration not provided. Supported by NIH	24 RA pts who had switched from ETN to IFX (12 due to inadequate response, 10 to AEs). Full description not provided.	IFX doses or regimens not provided.	a) Efficacy. No correlation (by phi coefficient) in joint counts or acute phase reactants between ETN or IFX. b) Safety. No correlation between the occurrence of drug hypersensitivity reactions or infectious complications. The occurrence of anemia with the use of one TNF- α antagonist was correlated with a similar occurrence with the use of the other antagonist (exact p value 0.007)												
van Vollenhoven A, 2003 ²⁴ Sweden Observational prospective study. Duration not provided.	18 pts (14 RA, 2 JIA, 2 SpA) who switched from ETN to IFX (14 due to LOE, 2 to AEs, 2 to unknown causes). 83% women. Mean age 53. Mean disease duration 15 years	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks	a) Efficacy. Before and after: - DAS28: 5.2 to 3.6 (p<0.02) b) Safety. Not compared.												
Cohen G, 2005 ¹⁵ France Case series Study duration: 36 weeks	14 RA pts who had switched from ETN to IFX (13 due to LOE, 1 to AEs) 71% women. Mean age 55 Mean disease duration 15 years. Mean baseline DAS28 5.9	IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks	a) Efficacy: • Global physician's assessment at 3 months: 12 satisfactory, 2 insufficient • EULAR response at 3 months: 4 good, 4 moderate, 5 no response • At the end of follow-up 9 pts were still on IFX and 1 had discontinued it due to LOE. b) Safety: 3 pts had discontinued due to AEs and 1 to pregnancy												
Delaunay, 2005 ¹² France Case series Duration 10 months.	15 SpA pts (7 AS, 6 undifferentiated SpA, 2 PsA) who switched from IFX to ETN due to inadequate response or AEs.	Doses not provided.	a) Efficacy (Clinical response): • 3/7 in AS. In 2 of the 4 non responders global self-evaluation indicated an improvement.												

(continue)

(continue)

Table I.

Study	Patients	Intervention	Results
	73% women; Mean age 43; Mean disease duration 15 years		- All 8 patients with undifferentiated axial SpA or PsA met response criteria after 3 months. - BASDAI score went from 71 ± 36 to 41 ± 73. b) Safety: none experienced intolerance to this agent.
Katsicas, 2005 ²⁵ Argentina Prospective longitudinal single center study. Median follow-up period was 19 (2-113) weeks.	6 pts with JIA who switched from ETN to IFX due to LOE.	IFX: 3-10 mg/kg iv + MTX 7.5-10 mg/week.	a) Effectiveness: 3 pts met ACR paediatric 30 criteria at 2 weeks (2 pts) and 10 weeks after IFX. - Improvement lasted for 4, 12, and 84 weeks. - Fever/rash was not modified by the treatment. b) Safety: IFX was discontinued due to moderate side effects in 4 pts. No serious AE were observed.
Moreno E, 2002 ²⁶ Spain Case report	1 RA pt who switched from ETN to IFX due to an AE. 68 years, 12 years of disease duration.	Doses not provided.	The patient reached ACR50. No adverse reaction.
Burmester GR, 2005 ²⁷ United States Study ReAct, multicentre, observational prospective. Duration 12 weeks	114 RA pts who switched from ETN to ADA due to any cause. Mean age 54; disease duration 11 years; DAS28 6.0; HAQ 1.62.	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy at 12 weeks - ACR20: 52% - ACR50: 30% - ACR70: 11% - Decrease in SJC: -7 - Decrease in HAQ: -0.36 - Decrease in DAS28: -1.9 b) Safety. Not provided
Gomez-Reino, 2006 ⁸ Spain. Prospective cohort from a biologic registry (BIOBADASER)	14 pts with chronic arthritis on ETN who switched to ADA. Full description not provided.	Doses not provided.	a) Effectiveness (drug survival): First year survival of the switch to ADA was 0.75 (95% CI:0.31-0.93). b) Safety. Not provided.
Wick MC, 2005 ²⁸ Sweden Case series. Study duration: 6 months	9 RA pts who switched from ETN to ADA due to LOE. Mean age 47. Mean DAS28 5.7.	ETN: 25 mg/ twice per week sc ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy (before and after) - At 3 months: mean DAS28 4.8 ($p < 0.005$) - At 6 months: mean of DAS28 4.1 ($p < 0.001$) 78% of pts reached ACR20 at 6 months b) Safety. Not provided.
Brocq O, 2004 ²⁹ France Case series Duration not provided.	8 RA pts who switched from ETN to ADA 89% women. Mean age 57. Mean disease duration 18 years.	Doses not provided.	a) Efficacy (ad hoc outcome): 5 responded and 3 did not. b) Safety. Not provided.

Abbreviations: pt, patient; ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; ADA, adalimumab; LEF, leflunomide; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; SpA, spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; DMARD, disease modifying anti-arthritis drug; SJC, swollen joints count; LOE, lack of efficacy; AE, adverse event.

Table II. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review in Which an Analysis of the Switch from Antibodies (Infliximab or Adalimumab) to Soluble Receptor (Etanercept) was Included. Sorted by Number of Patients Studied.

Study	Patients	Intervention	Results
Gomez-Reino, 2006 ⁸ Spain. Prospective cohort from a biologic registry (BIOBADASER)	356 pts with chronic arthritis on IFX who switched to ETN (in 57% of the cases due to inefficacy). Full description not provided.	Doses not provided.	a) Effectiveness (drug survival): The first year survival of the switch to ETN was 0.78 (95% CI: 0.71-0.83). b) Safety. The reason for discontinuing IFX was AEs in 42% of cases.
Bingham CO, 2005 ³⁰ Canada. Study EMBARK. Phase IV clinical trial. Duration 8 weeks.	84 RA pts who switched from IFX to ETN due to LOE. Mean age 55. Mean disease duration 7. Mean DAS28 6.7.	Doses not provided.	a) Efficacy at 8 weeks: 21% improvement in DAS28. No changes in acute phase reactants. b) Safety. Not provided.
Keystone EC, 2004 ¹⁹ Canada. Study RADIUS, observational prospective Duration 6 months	83 RA pts who switched from IFX to ETN due to LOE: Mean RA duration 3 years	Doses or regimens not provided.	a) Efficacy at 6 months (change from baseline) • HAQ: -0.41 • SJC: -5.29 • Patient global assessment: -2.15 • Physician global assessment: -3.2 b) Safety. Not enough information.
Iannone, 2007 ³¹ Italy. Retrospective observational study. Study assessment for 24 weeks.	37 RA pts who had switched from IFX to ETN due to AE (mostly infusion reactions) and who had previously responded to IFX. DAS-44 of 2.4, IFX should have been stopped not before 14 weeks. Pts were excluded if no clinical response to IFX. 81% women. Mean age 49. Mean RA duration 8 years.	IFX: 3 mg/kg iv at 0, 2 and 8 weeks, and every 8 weeks + MTX. ETN: 25 mg twice weekly sc	a) Efficacy after 24 weeks (period IFX vs period ETN): • DAS-44: 2.7 vs 1.9 • HAQ: 0.75 vs 0.75 • ESR: 21 vs 14 • C-RP: 0.5 vs 0.3 b) Safety. Not provided.
Haraoui B, 2004 ³² Canada. Observational prospective study for 12 weeks. Supported by Inmunex and Wyeth	25 RA pts who switched from IFX to ETN (19 due to LOE, 3 to AEs) 84% women. Mean age 50. Mean disease duration 10 years. Mean SJC 8.6, mean HAQ 1.53	IFX: mean dose 4.4 mg/kg every 7 weeks ETN: 25 mg/ twice per week sc	a) Efficacy at 12 weeks: • ACR20: 64% • ACR50: 23% • ACR70: 5% • Mean HAQ: 1.08 b) Safety. No serious AEs.
Cohen G, 2005 ¹⁵ France. Observational retrospective study. Study duration: 36 weeks	24 RA pts who switched from IFX to ETN (16 to LOE, 8 to AEs) Description not provided.	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks. If no response, dose was increased to 5 mg/kg or dose interval reduced to every 6 weeks.	a) Efficacy at 3 months: • Physician global assessment: satisfactory in 18, insufficient in 6 • EULAR response: good 11, moderate 3, no response 5 b) After 3 years 14 pts were still on ETN, and 10 had discontinued (7 due to LOE, 7 to AEs)

Table II.

Study	Patients	Intervention	Results																					
Cantini F, 2006 ¹¹ Italy. Observational prospective study of 54 weeks	23 AS pts who switched from IFX to ETN due to LOE or AE. 20% women. Mean age 43. mean disease duration 10 years.	ETN: 50 mg per week sc.	a) Efficacy: • At week 24: ASAS20 78%, ASAS50 52%, ASAS70 39% • At week 54: ASAS20 74%, ASAS50 61%, ASAS70 39% b) Safety. No serious AEs.																					
Buch MH, 2003 ³³ UK. Observational prospective study. Study duration: 12 weeks	17 RA pts who switched from IFX to ETN due to LOE. Description not provided.	Doses or regimens not provided.	c) Efficacy after 12 weeks of treatment with ETN (EULAR response) • good: 13% • moderate: 33% • No response: 47% • Worsening in DAS28: 6% d) Safety. Not provided.																					
Favalli EG, 2004 ¹³ Italy. Case series. Study duration: 6 months	14 pts (8 RA, 7 JIA) who switched from IFX to ETN due to LOE. 93% women. Mean age 46. Mean disease duration 13 years. Mean DAS28 >3.7. No response to previous DMARDs.	ETN: 25 mg/ twice per week sc. IFX doses or regimens not provided.	a) Efficacy at 6 months (change from baseline): <table><tr><td></td><td>RA</td><td>JIA</td></tr><tr><td>ESR, mm/hour</td><td>-16.5</td><td>-23.4</td></tr><tr><td>CRP, mg/dl</td><td>-1.5</td><td>-1.9</td></tr><tr><td>Swollen joint count</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>-5.0</td><td>-5.4</td></tr><tr><td>DAS28</td><td>-1.4</td><td>-1.6</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> b) Safety. Urticaria developed in 2 pts, but did not prevent them from continuing ETN.		RA	JIA	ESR, mm/hour	-16.5	-23.4	CRP, mg/dl	-1.5	-1.9	Swollen joint count				-5.0	-5.4	DAS28	-1.4	-1.6			
	RA	JIA																						
ESR, mm/hour	-16.5	-23.4																						
CRP, mg/dl	-1.5	-1.9																						
Swollen joint count																								
	-5.0	-5.4																						
DAS28	-1.4	-1.6																						
Sanmarti R, 2004 ³⁴ Spain. Observational prospective study Study duration: 6 months	14 RA pts who switched from IFX to ETN due to LOE. 93% women. Mean age 53. Mean disease duration 11 years. Mean DAS28 6.01	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks. If no response, dose was increased to 5 mg/kg or dose interval reduced to every 6 weeks.	a) Efficacy (before and after): • Mean of DAS28: 4.3 (p=0.02) • Mean patient global assessment: 41.7 (p=0.02) • Mean Physician global assessment: 41.3 (p>0.05) • Mean C-RP: 1.6 (p=0.02) b) Safety. No serious AEs.																					
van Vollenhoven, 2003 ²⁴ Sweden. Observational prospective study Duration not provided.	13 pts (11 RA, 1 JIA, 1 SpA) who switched from IFX to ETN (11 due to AEs, and 2 unknown) 92% women. Mean age 48. Mean disease duration 14 years.	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks	a) Efficacy (before and after): • DAS28: better after ETN (p<0.02) • SJC: no differences (p>0.05) b) Safety not provided.																					
Albadalejo C, 2003 ³⁵ Spain. Observational prospective study. Duration not provided.	11 RA pts who switched from IFX to ETN (6 to lack of response, 5 to AEs). 91% women. Mean age 49. Mean disease duration 10 years	ETN: 25 mg/ twice per week sc IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks. If no response dose was increased to 5 mg/kg	a) Efficacy: • 50% improvement in SJC: 6 pts (55%) • 50% improvement in ESR: 4 pts (37%) • 50% improvement in C-RP: 7 pts (64%)																					

(continue)

(continue)

Table II.

Study	Patients	Intervention	Results
			• Good DAS28 response: 2 pts (18%) • Moderate DAS28 response: 7 pts (64%) b) Safety. No important AEs.
Brocq O, 2002 ²⁹ France. Case series Study duration: 2 years 6 months	8 RA pts who switched from IFX to ETN (6 due to AEs, 2 to no response). 89% women. Mean age 57. Mean disease duration 18 years.	Doses not provided.	a) Efficacy (ad hoc outcome variable): 5 responded and 2 did not. 1 pt abandoned treatment. b) Safety. Not provided.
Ang HT, 2003 ²³ United States Case series. Duration not provided. Supported by NIH	5 RA pts who switched from IFX to ETN (2 due to inadequate response, 3 to AEs). Description not provided.	Doses not provided.	a) Efficacy. No correlation (by phi coefficient) in joint counts or acute phase reactants between ETN or IFX. b) Safety. No correlation between the occurrence of drug hypersensitivity reactions, infectious complications, or anemia.
Arenere M, 2005 ³⁶ Spain. Case series. Study duration: 6 months	5 RA pts who switched from IFX to ETN due to LOE. All women. Mean age 51.	Doses not provided.	a) Efficacy at 6 months: DAS28 decreased from 5.1 to 3.2 b) Safety. Not provided.
Cantini F, 2005 ³⁷ Italy. Observational prospective study Study duration: 24 weeks	22 RA pts who switched from IFX or ADA to ETN due to LOE. 82% women; median age: 56 years; median disease duration: 6 years.	ETN: 50 mg/ sem sc IFX doses or regimens not provided.	a) Efficacy: inefficacy in 15/22 (68%): • ACR20 response in 12/21 (57%) patients • ACR50 in 5/21 (24%) • ACR70 in 2/21 (9.5%) • Mean DAS28 declined from 5.30 to 2.87 ($p < 0.001$) at 24-week visit. b) Safety: AEs in 7/22 (32%) patients. 1 patient withdrew the study due to a serious AE (shoulder septic arthritis after 8 weeks of therapy). Minor AEs, such as injection site bleeding, cutaneous erythema, dizziness, and transient headache were recorded in 7/21 (33%) patients.

Abbreviations: pt, patient; ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; ADA, adalimumab; LEF, leflunomide; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; SpA, spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; DMARD, disease modifying anti-arthritis drug; SJC, swollen joints count; LOE, lack of efficacy; AE, adverse event.

Table III. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review in which an Analysis of the Switch between Monoclonal Antibodies of TNF (Infliximab and Adalimumab) was Included. Sorted by Number of Patients Studied.

Study	Patients	Intervention	Results
Burmester GR, 2005 ²⁷ United States. Study ReAct, multicentre, observational prospective. Duration 12 weeks	358 RA pts who switched from IFX to ADA due to any cause. Mean age 54; disease duration 11 years; DAS28 6.0; HAQ 1.62.	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy at 12 weeks (change from baseline): • ACR20: 63% • ACR50: 35% • ACR70: 12% • SJC: -6 • HAQ: -0.49 • DAS28: -2 b) Safety. Not enough information.
Nikas SN, 2006 ³⁸ Greece. Observational prospective study. Study duration: 12 months	a) 24/49 RA pts who switched from IFX to ADA due to LOE o AEs: 92% women. Mean age 56. Mean disease duration 16 years. Mean DAS28 5.6 b) 25/49 pts (control) without previous IFX: 88% women. Mean age 59. Mean RA duration 15 years. Mean DAS28 5.9	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy (Comparison previous vs no previous IFX): • SJC: $p > 0.05$ • Patient global assessment: $p > 0.05$ • Physician global assessment: $p > 0.05$ • ACR20: 75% vs. 76% ($p > 0.05$) • ACR50: 50% vs. 56% ($p > 0.05$) • ACR70: 33% vs. 36% ($p > 0.05$) • DAS28: 3.2 vs. 3.2 ($p > 0.05$) b) Safety. There were 11 AEs in each group
Van der Bijl, 2005 ¹⁴ Germany. Observational prospective study Study duration: 16 weeks	42 RA pts who switched from IFX to ADA (36 due to LOE, 6 to AEs) 88% women. Mean age 55. Mean RA duration 12 years. Mean DAS28 6.1. Mean HAQ 1.85	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy at 16 weeks (change from baseline): • ACR20: 49% • ACR50: 26% • Moderate EULAR response: 65% • DAS28: -1.6 • SJC: -5.2 b) Safety. 4 pts abandoned treatment, 3 to AEs, 1 due to LOE.
Gomez-Reino, 2006 ⁸ Spain. Prospective cohort from a biologic registry (BIOBADASER)	33 pts with chronic arthritis on IFX who switched to ADA. Full description not provided.	Doses not provided.	a) Effectiveness (drug survival): First-year survival of switch to ADA was 0.69 (95% CI: 0.43-0.85). b) Safety. Not provided.
Wick MC, 2005 ²⁸ Sweden. Observational prospective study for 6 months	27 RA pts who switched from IFX to ADA due to LOE. Mean age 50. Mean DAS 28 5.2	IFX: 3 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks. ADA: 40 mg/2 weeks sc	a) Efficacy (before and after): • At 3 months: mean DAS28 4.5 ($p < 0.003$) • At 6 months: mean DAS28 4.2 ($p < 0.001$) • 70% of the pts reached ACR20 at 6 months b) Safety. Not provided

Abbreviations: pt, patient; ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; ADA, adalimumab; LEF leflunomide; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; SpA, spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; DMARD, disease modifying anti-arthritis drug; SJC, swollen joints count; LOE, lack of efficacy; AE, adverse event.

Table IV. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review in which the Analysis Focused on a Different Switch, the Switch was Unspecified, or the Focus was on Risk Factors for Failure in the Switch.

Study	Patients	Intervention	Results																																																
Bombardieri S, 2006 ³⁹ Italy. Study ReAct, multicentre, observational prospective. Duration 12 weeks	819 RA pts who switched to ADA from ETN and/or IFX. Causes for switching (categories not mutually exclusive): ETN: no response (n=47), loss of response (n=29), intolerance (n=31) IFX: no response (n=84), loss of response (n=186), intolerance (n=86) Mean DAS28 6.3; HAQ 1.85.	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy at week 12, withdrawals due to LOE were 1.2% among patients without anti-TNF history and 2.2% among patients with. <table border="1"> <tr> <th>Previous biologic</th><th colspan="3">IFX</th></tr> <tr> <th>Cause</th><th>No response (n=110)</th><th>Loss of response (n=258)</th><th>AEs (n=139)</th></tr> <tr> <td>ACR20</td><td>59%</td><td>67%</td><td>67%</td></tr> <tr> <td>ACR50</td><td>25%</td><td>37%</td><td>37%</td></tr> <tr> <td>ACR70</td><td>7%</td><td>13%</td><td>16%</td></tr> <tr> <td>DAS28</td><td>-1.9</td><td>-2.0</td><td>-2.3</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>Previous biologic</th><th colspan="3">ETN</th></tr> <tr> <th>Cause</th><th>No response (n=63)</th><th>Loss of response (n=48)</th><th>AEs (n=40)</th></tr> <tr> <td>ACR20</td><td>41%</td><td>67%</td><td>67%</td></tr> <tr> <td>ACR50</td><td>26%</td><td>34%</td><td>42%</td></tr> <tr> <td>ACR70</td><td>11%</td><td>14%</td><td>19%</td></tr> <tr> <td>DAS28</td><td>-2.1</td><td>-2.0</td><td>-2.3</td></tr> </table> b) Safety. Withdrawals due to AEs were 4% among patients without and 4.8% with anti-TNF history.	Previous biologic	IFX			Cause	No response (n=110)	Loss of response (n=258)	AEs (n=139)	ACR20	59%	67%	67%	ACR50	25%	37%	37%	ACR70	7%	13%	16%	DAS28	-1.9	-2.0	-2.3	Previous biologic	ETN			Cause	No response (n=63)	Loss of response (n=48)	AEs (n=40)	ACR20	41%	67%	67%	ACR50	26%	34%	42%	ACR70	11%	14%	19%	DAS28	-2.1	-2.0	-2.3
Previous biologic	IFX																																																		
Cause	No response (n=110)	Loss of response (n=258)	AEs (n=139)																																																
ACR20	59%	67%	67%																																																
ACR50	25%	37%	37%																																																
ACR70	7%	13%	16%																																																
DAS28	-1.9	-2.0	-2.3																																																
Previous biologic	ETN																																																		
Cause	No response (n=63)	Loss of response (n=48)	AEs (n=40)																																																
ACR20	41%	67%	67%																																																
ACR50	26%	34%	42%																																																
ACR70	11%	14%	19%																																																
DAS28	-2.1	-2.0	-2.3																																																
Burmester GR, 2005 ²⁷ United States. Study ReAct, multicentre, observational prospective for 12 weeks	78 RA pts who switched from ETN and IFX to ADA. Mean age 54; disease duration 11 years; DAS28 6.0; HAQ 1.62.	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc	a) Efficacy at 12 weeks (change from baseline): • ACR20: 42% • ACR50: 27% • ACR70: 13% • SJC: -5 • HAQ: -0.35 • DAS28: -1.4 b) Safety. Not enough information.																																																
Atzeni, 2006 ⁴⁰ Italy. Observational prospective study. Duration not provided.	15 RA pts who switched from IFX and ETN to ADA due to LOE. 80% women. Mean age 52. Mean RA duration 9 years.	ADA: 40 mg/ 2 weeks sc, 8 injections.	a) Efficacy (change from baseline after 8 injections): • Mean SJC: from 10 to 3 (p=0.02) • Mean ESR: from 35 to 24 (p=0.001) • Mean DAS28: from 5.4 to 2.7 (p=0.024) b) Safety not provided.																																																
Brocq O, 2002 ²⁹ France. Observational prospective study Study duration: 2 years 6 months	10 RA pts who switched from IFX and ETN to ADA (due to AEs or to no response). 89% women. Mean age 57. Mean disease duration 18 years.	No doses or regimens provided.	a) Efficacy (ad hoc outcome variable): 5 responded, 5 did not. b) Safety. Not provided.																																																

(continue)

Table IV.

Study	Patients	Intervention	Results
Hyrich, 2007 ¹⁰ UK. Prospective cohort from a biologic registry (BSRBR). Mean 15 months of follow-up	503 RA pts who stopped taking a first anti-TNF due to inefficacy and 353 who stopped due to toxicity, and were switched to a second anti-TNF agent. 79% women. Mean age 54. Mean RA duration 13 years. Mean DAS28 6.8	Doses or regimes not specified.	a) Effectiveness (drug survival): 73% of pts who switched to a 2nd anti-TNF agent remained on the new therapy by the end of follow-up. 1st drug discontinuation due to inefficacy was associated with an increased rate of 2nd drug discontinuation due to inefficacy (HR 2.7; 95% CI: 2.1-3.4) but not toxicity (HR 1.1; 95% CI 0.9-1.5) 1st drug discontinuation due to toxicity was associated with an increased rate of 2nd drug discontinuation due to toxicity (HR 2.3, 95% CI 1.9-2.9) but not inefficacy (HR 1.2, 95% CI 0.8-1.6). b) Safety. If the reason for switching to a 2nd agent was inefficacy, the risk of developing an AE with a 2nd biologic agent was roughly the same as the risk of developing an AE with the 1st agent. If the reason for the switch was an AE, then the likelihood of a recurrent AE with the 2nd agent was increased more than 2-fold. Of the 71 pts who had recurrent AEs, only 19 experienced the same AE during switch therapy.
Gomez-Reino, 2006 ⁸ Spain. Prospective cohort from a biologic registry (BIOBADASER)	488 pts (68% RA, 11% AS, 10% PsA, and 11% other forms of chronic arthritis) on biologics who switched to a successive one.	Switches or doses not specified.	a) Effectiveness (drug survival): - First switch: 1 year survival decreased from 0.83 to 0.68. - Survival was better in patients replacing the first TNF antagonist because of AEs (HR for discontinuation 0.55; 95% CI: 0.34-0.84), and worse in pts older than 60 (HR 1.10; 95% CI 0.97-2.49) or who were treated with IFX (HR 3.22; 95% CI 2.13-4.87). - Effectiveness of the switch was greater in AS and PsA than in RA or JIA. b) Safety. Not provided.

(continue)

Table IV.

Study	Patients	Intervention	Results
Hjardem, 2007 ⁴¹ Denmark. Prospective cohort from a biologic registry (DANBIO)	235 RA pts who switched biologic before 2005. Reasons for switching were 109 LOE, 72 AEs, 54 other reasons	Most patients switched from IFX to ETN or ADA. Doses or regimes not specified.	a) Effectiveness: • Median survivals for switchers' 1st/2nd treatment were 37/92 weeks (All patients' 1st treatment: 119 weeks). • If pts had AE with 1st drug, 15% had AE with the 2nd. • Median DAS28 improvements in 1st/2nd treatment at 3 months were: LOE switchers: 1.1/1.6; AE switchers: 1.5/0.8. • In LOE switchers, a good/moderate EULAR response was more prevalent during the 2nd treatment course than during the 1st (63% vs. 54%, p=0.02). • AE switchers achieved similar EULAR responses to both treatments (59% vs. 50%, p=0.38). b) Safety. Not provided.
Solau-Gervais, 2006 ⁴² France. Case series	70 and 20 RA pts who had received 2 and 3 anti-TNF- α agents, respectively. Switches: a) 32 pts from an antibody (Ab) to a soluble receptor (Sr) b) 30 pts from Sr to Ab c) 8 pts from Ab to Ab.	Doses and regimes as by indication.	a) Effectiveness (% clinical response): • switch Ab to Sr 45% • switch Sr to Ab 45% • switch Ab to Ab 33% • 7/20 pts who had received 3 anti-TNF-α agents stopped receiving the 3rd anti-TNF-α agent due to LOE, all of whom had previously failed to the 2nd one, without AEs.
Finch, 2007 ⁴³ Switzerland. Prospective cohort study nested within the Swiss Clinical Quality Management RA cohort.	116 RA pts who had an inadequate response to at least 1 anti-TNF agent. No significant differences between the 2 groups in age, sex, disease duration, and disease activity at baseline. 87% women. Mean age 55.	a) 1 cycle of RTX (n=50) b) or an alternative anti-TNF agent (n=66)	Effectiveness at 6 months: Mean decrease in DAS28 was -1.61 (95% CI: -1.97, -1.25) among patients receiving RTX and -0.98 (95% CI -1.33, -0.62) among those receiving subsequent anti-TNF therapy.

Abbreviations: pt, patient; ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; ADA, adalimumab; LEF, leflunomide; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; SpA, spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; DMARD, disease modifying anti-arthritis drug; SJC, swollen joints count; LOE, lack of efficacy; AE, adverse event; RTX, rituximab.

in 17 (74%) out of 23 patients, ASAS50 in 14 (61%) out of 23, and ASAS70 in 9 (39%) out of 23, with no serious adverse events. The authors refer that 16 of the 23 patients included in this study had initially responded to infliximab but acquired drug resistance due to an escape phenomenon despite dose adjustments. Delaunay et al, followed up 13 patients with spondyloarthropathies (7 ankylosing spondylitis, 6 undifferentiated spondylitis, and 2 psoriatic arthritis) who had had an inadequate response or adverse events with infliximab, and in whom therapy was changed to etanercept.¹² Patients were evaluated for response to the change in anti-TNF- α therapy at baseline, after 3 months, and then every 6 months. During the mean 10-month follow-up after the change in therapy, 9 out of 13 patients with spondyloarthropathies and both patients with psoriatic arthritis responded to etanercept and none experienced intolerance to this agent, suggesting that switching between anti-TNF- α drugs may be useful for patients with spondyloarthropathies who are unresponsive or intolerant to a first anti-TNF- α agent. In another small study of 15 patients with rheumatoid arthritis (n=8) or juvenile idiopathic arthritis (n=7), no clear differences in the response to the second treatment were found between diseases, both being fairly good (13/15) at six months.¹³ In BIOBADASER, where rheumatoid arthritis and other forms of arthritis are included, switching between biologics decreases on year drug survival rate of the second drug to a higher degree in rheumatoid arthritis (83% to 79%) and specially in juvenile idiopathic arthritis (90% to 49%), than in spondyloarthropathies (89% to 85%).⁸

Predictors of Response to Switch Between Biologics

Identification of factors that predict the response to a given anti-TNF- α agent would be valuable for selecting the best initial agent and for determining whether a switch to another agent is warranted when the first agent tried is ineffective or responsible for side effects or whether, on the contrary, the entire therapeutic class should be abandoned permanently. Few studies have addressed this important question. Gómez-Reino et al, found that second drug survival was better in patients replacing the first TNF antagonist because of adverse events, and worse in patients older than 60 years, or that

were treated with infliximab as a second drug, or that had rheumatoid arthritis.⁸ Cantini et al, in their open trial, noticed that all ankylosing spondylitis patients who had initially responded to infliximab, but whom eventually lost response to this drug as a consequence of an escape phenomenon, had a good response to etanercept.¹¹ What is becoming clearer is the fact that a third biologic will surely fail unless used as a result of adverse events with the previous ones.¹⁰

With few exceptions, patients experiencing loss of effect of a TNF- α inhibitor after an initial response are more likely to respond to another agent, than patients failing a TNF- α inhibitor initially. For example, Van der Bijl and colleagues showed that patients who switched to adalimumab after no initial response to infliximab had little response compared to those who lost their initial response to infliximab.¹⁴

Although TNF- α inhibitors seem effective regardless of which agent precedes them, there is little data as to the relative merits of using any one agent preferentially, in terms of the order in which they are used. Preliminary data from a large, open-label study suggest that etanercept was more effective after infliximab than infliximab was after etanercept.¹⁵ This result, however, could have been due to other treatment failures in the infliximab-second group as a consequence of human-antichimeric antibody responses; no information was available in this regard.

From TNF Antagonists to other Biologics

Unfortunately, there is not much information about switching to new biologics from the TNF-antagonists, and whether this is a safe strategy. The only study captured with our strategy, however, is really promising.¹⁶ In this study, switching to another TNF antagonist was compared to using a completely different molecule, rituximab. Other recent reports on the efficacy of new biologic agents carry out subgroup analyses in patients with previous failure to TNF- α inhibitors. Placebo-controlled studies of abatacept and rituximab demonstrated that ACR responses substantially decreased in patients who had failed treatment with a TNF- α inhibitor, compared with those who were TNF-inhibitor naive. The marked reduction in placebo responses in patients who had prior TNF- α inhibitor exposure, however, was significant. Some differences in the

effect size were seen between abatacept¹⁷ and rituximab¹⁶ before and after previous TNF treatment. The results of uncontrolled studies of responses to TNF- α inhibitors could be quite misleading because of this. Anyway, switching between TNF-antagonists has not demonstrated a higher effect size or effectiveness than switching to a different molecule. Perhaps the best alternative when a first TNF-antagonist fails is to start a different type of biologic, and leave the switch to another TNF-antagonist in the case of adverse event to the previous one. The dilemma we now face in front of patients who have not adequately responded to one or more TNF- α antagonists is whether starting a new biologic will increase the risk of infections or malignancies, as a secondary effect of prolonged immunosuppression.

Correspondence to:

Loreto Carmona
Unidad de Investigación
Fundación Española de Reumatología
Calle Marqués del Duero, 5, 1A
28001 Madrid – SPAIN
Tel: +34.91 576 7799
Fax: +34.91 578 1133
E-mail: lcarmona@ser.es

References

1. Kamal KM, Madhavan SS, Hornsby JA, Miller LA, Kavookjian J, Scott V. Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. *Joint Bone Spine* 2006;73:718-724.
2. Keystone EC: Switching tumor necrosis factor inhibitors: an opinion. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:576-577.
3. Combe B. Switching between anti-TNF α agents: what is the evidence? *Joint Bone Spine* 2004;71:169-171.
4. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol* 2004;31:1021-1022.
5. Buch MH, Emery P. Non response to tumor necrosis factor antagonists-is there any point in re-treatment? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:288-289.
6. Fautrel B, Constantin A, Morel J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF α antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:433-441.
7. Flood J, Mihalik C, Fleming RR, Strober BE, Zucker DR, Burgoyne DS. The use of therapeutic interchange for biologic therapies. *Manag Care* 2007;16:51-62.
8. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
9. van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated according to the Disease Activity Score. *Ann Rheum Dis* 2007; Feb 9 [Epub ahead of print].
10. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
11. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-816.
12. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 2005;32:2183-2185.
13. Favalli EG, Arreghini M, Arnoldi C, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:301-302.
14. Van der Bijl ea. Adalimumab (HUMIRA®) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:428(Abtract)
15. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:795-800.
16. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
17. Boers M. Abatacept in rheumatoid arthritis: a new branch on the «biologics» tree. *Ann Intern Med* 2006;144:933-935.
18. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1098-1102.
19. Keystone EC, Perruquet JL, Lidman RW et al. Switching anti-TNF therapy: real-world outcome of patients with rheumatoid arthritis who failed either infliximab or etanercept treatment and switched to another TNF inhibitor. Accessed at <http://www.rheumatology.org> 2004;990(Abtract)
20. Shergy W, Harshbarger JL, Lee W et al. Commercial

- experience with rheumatoid arthritis (RA) patients switching from etanercept to infliximab. Accessed at <http://www.eular.org> 2002;(Abstract)
21. Yazici Y, Erkan D. Do etanercept-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to infliximab than patients for whom etanercept has failed? *Ann Rheum Dis* 2004;63:607-608; author reply 608.
 22. Furst DE, Gaylis N, Bray V et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: The OPPOSITE study. *Ann Rheum Dis* 2007; Apr 5 [Epub ahead of print].
 23. Ang HT, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003;30: 2315-2318.
 24. 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;62:1195-1198.
 25. Katsicas MM, Russo RA. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:545-548.
 26. Moreno E et al. Experience in the switch from infliximab to etanercept and viceversa in rheumatoid arthritis. Accessed at <http://www.eular.org> 2002; (Abstract)
 27. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective in patients who previously have been treated with TNF-antagonist (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12-week outcomes in the REACT trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:423(Abstract)
 28. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005;34:353-358.
 29. Brocq O, Plubel Y, Breuil V et al. [Etanercept—infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha]. *Presse Med* 2002;31:1836-1839.
 30. Bingham CO et al. Disease characteristics of patients with rheumatoid arthritis that failed to respond to infliximab and the response to etanercept therapy: preliminary data from EMBARK study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:172(Abstract)
 31. Iannone F, Trotta F, Montecucco C et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. *Ann Rheum Dis* 2007;66:249-252.
 32. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:2356-2359.
 33. Buch MH: Do patients with rheumatoid arthritis with high disease activity on infliximab demonstrate improvement on etanercept? Accessed at <http://www.eular.org> 2003;(Abstract)
 34. Sanmarti R, Gomez-Puerta JA, Rodriguez-Cros JR, Albaladejo C, Munoz-Gomez J, Canete JD. [Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab]. *Med Clin (Barc)* 2004;122:321-324.
 35. Albadalejo Domínguez C. Eficacia de Etanercept en pacientes con artritis reumatoide previamente tratados con Infliximab. Análisis de 11 casos. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:268 (Abstract)
 36. Arenere-Mendoza M, Navarro-Aznarez H, Cilveti-Sanchez U et al. Etanercept use in rheumatoid arthritis patients treated previously with infliximab. *Aten Fam* 2005;7:465-469.
 37. Cantini F, Niccoli L, Porciello G et al. Switching from Infliximab or Adalimumab to Etanercept 50 Mg/Once Weekly in Resistant or Intolerant Patients with Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results. *Arthritis Rheum* 2005;52:S560(Abstract)
 38. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:257-260.
 39. Bombardieri S, McKenna F, Drosos AA et al. Efficacy and safety of adalimumab (HUMIRA®) in 899 patients with rheumatoid arthritis who previously failed etanercept and/or infliximab in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006;65:178(Abstract)
 40. Atzeni T. Adalimumab in severe rheumatoid arthritis after failure of two Anti-TNF agents: a prospective 1-year follow-up study of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:630(Abstract)
 41. Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; Mar 27 [Epub ahead of print].
 42. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumor necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1121-1124.
 43. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1417-1423.

EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Fernando Ribeiro,* Mário Leite,** Francisco Silva,*** Otilia Sousa***

Resumo

O exercício físico é um componente regular no tratamento de várias patologias, entre as quais a espondilite anquilosante (EA). A EA é uma patologia reumática, crónica e sistémica, sem cura conhecida e na qual o exercício físico se tem revelado como terapia essencial no controlo e prevenção de deformidades associadas. No sentido de promover uma prática de acordo com a evidência e de ajudar na tomada de decisões acerca dos cuidados de saúde em pacientes com EA, foi efectuada uma revisão de estudos randomizados controlados tendo por objectivo examinar o papel do exercício físico no tratamento de pacientes com EA. Uma pesquisa computadorizada nas bases de dados *Cochrane Central*, *Pubmed/Medline* e *PEDro* permitiu identificar 13 estudos envolvendo 1.056 pacientes, com classificação metodológica de 5,62 na escala de *PEDro*. Dos estudos incluídos, 3 avaliaram o efeito aditivo do exercício físico à medicação, 3 compararam os benefícios da prática regular de exercício supervisionado em grupo com os benefícios do exercício físico não supervisionado no domicílio, 5 avaliaram programas de exercício alternativo (hidroterapia e reeducação postural global) ao programa tradicionalmente usado em pacientes do EA e 2 centraram-se sobre o rácio custo/efectividade da terapia. Os estudos incluídos nesta revisão sugerem que o exercício físico é uma terapia benéfica no tratamento de pacientes com EA; este exercício deve ser efectuado em grupo com supervisão de fisioterapeuta. Novas modalidades de exercício, hidroterapia ou exercício baseado na reeducação postural global, parecem oferecer igualmente uma terapia alternativa válida e promissora para pacientes com EA.

*Fisioterapeuta; Mestre em Ciências do Desporto; Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer; Faculdade de Desporto da Universidade do Porto

**Fisioterapeuta; Mestre em Ciências da Fisioterapia; Hospital Geral de Santo António

***Fisioterapeuta; Hospital Geral de Santo António

Palavras-chave: Espondilite Anquilosante; Exercício Físico; Fisioterapia; Terapia.

Abstract

Physical exercise (PE) is a regular component in various disorders management, such as ankylosing spondylitis (AS). AS is a chronic, and systemic rheumatic disorder without an effective treatment to restore the health. PE plays an important role in the prevention and management of the deformities related to AS. This review summarizes the randomized controlled trials that have examined the role of PE in AS patients' therapeutic process in order to promote an evidence based practise and to improve the AS patients care. Thirteen randomized controlled trials with a total of 1056 participants were identified in a Cochrane Central, Pubmed/Medline and PEDro databases computer-based search. The quality assessment of the thirteen randomised controlled trials was 5,62 points in the PEDro scoring scale. Three trials assessed the effects induced by the addition of PE interventions to the medication program, three trials compared individualized home exercise with supervised group exercise, five trials compared alternative exercise programs (hydrotherapy and global posture reeducation) with traditional exercise programs usually recommended to treat AS patients, and two trials investigated the therapy cost effectiveness. The trials included in this review suggest that PE is a helpful therapy in the management of AS patients; PE should be performed in group under the physiotherapist supervision. New exercise-based approaches, hydrotherapy or global posture reeducation, offers promising results in the management of patients suffering from AS.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Physical Exercise; Physiotherapy; Therapy.

Introdução

A espondilite anquilosante (EA), patologia reumática, crónica e sistémica, é um protótipo das espondiloartropatias seronegativas, sendo caracterizada por inflamação e dor em várias articulações, especialmente ao nível da coluna vertebral. Está associada a diminuição da actividade física, a fadiga, a distúrbios do sono, a ansiedade, a depressão e *stress*, podendo desta forma restringir as actividades da vida diária e a qualidade de vida do indivíduo. A sua etiologia permanece desconhecida¹⁻⁸ e até ao momento não existe conhecimento de cura para a EA. Contudo, existe um conjunto de estratégias terapêuticas que visam minorar e prevenir os sintomas, tais como a rigidez e a deformidade em flexão que acompanham esta patologia.

As terapias comumente utilizadas no tratamento de pacientes com EA consistem na administração de fármacos anti-inflamatórios não esteróides, fármacos anti-factor de necrose tumoral e exercício físico.⁹⁻¹⁴ O exercício físico é considerado uma terapia essencial para aumentar a capacidade funcional e para prevenir o desenvolvimento de deformidades. A terapia pelo exercício envolve a realização de contrações musculares e movimento corporal com o objectivo de melhorar a função e ajudar a responder eficazmente às solicitações da vida diária.¹⁵ Em pacientes com EA, a terapia pelo exercício tem por objectivos específicos a redução da dor, da rigidez matinal, a prevenção de deformidades, a preservação da postura correcta, a manutenção e melhoria da mobilidade, da força, da flexibilidade, da condição física e da saúde psicossocial.^{4,16-18} Um número crescente de investigações tem revelado que o exercício físico é tão crucial quanto a terapia farmacológica no tratamento de pacientes com EA.¹⁹ Dougados *et al*²⁰ referem no seu estudo que a terapia física e o exercício são co-adjuvantes necessários à terapia farmacológica em pacientes com EA.

A presente revisão sistemática tem por objectivo examinar o papel do exercício físico no tratamento de pacientes com EA, procurando estabelecer que tipo de exercício físico promove mais benefícios na funcionalidade, na diminuição da dor, da rigidez, das deformidades, e qual o exercício físico que apresenta melhor rácio custo/efectividade. Com esta análise pretende-se contribuir para a sistematização do conhecimento sobre esta temática de modo a promover uma prática de acordo com a evidência científica.

Metodologia

Pesquisa

Foi efectuada uma pesquisa computadorizada nas bases de dados *Cochrane Central*, *Pubmed/Medline* e *PEDro* para identificar estudos randomizados controlados que avaliaram o efeito de intervenções pelo exercício físico em pacientes com EA, publicados entre 1990 e Outubro de 2006. A pesquisa foi efectuada com as palavras-chave *ankylosing spondylitis*, *exercise* e *randomized controlled trials*, usando operadores de lógica (AND, OR).

Seleção

Foram incluídos na presente revisão estudos que preenchiam os seguintes critérios: (i) estudos controlados randomizados em humanos; (ii) publicados na língua inglesa; (iii) definição de que os participantes eram pacientes com EA diagnosticada; (iv) descrição do tipo de intervenção efectuada, sendo que esta deveria incluir a comparação de diferentes modalidades de exercício físico, comparação de exercício físico com outro tipo de intervenção (por exemplo medicamentosa) ou com um grupo não sujeito a nenhuma intervenção terapêutica; (v) reportar pelo menos uma das seguintes medidas de avaliação: dor, rigidez, funcionalidade, mobilidade, avaliação global do efeito no paciente, qualidade de vida.

Para determinar a inclusão ou exclusão de cada estudo, os quatro autores, com recurso a uma tabela padronizada onde constavam os critérios de inclusão, leram os resumos e, caso existissem dúvidas, o texto completo de todos os estudos encontrados na pesquisa efectuada. Possíveis não concordâncias foram discutidas numa reunião de consenso.

Avaliação da qualidade metodológica

Após a selecção dos artigos que preenchiam os critérios de inclusão, foi avaliada a sua qualidade metodológica com recurso à escala de *PEDro* (Quadro I). Cada estudo foi classificado metodologicamente por cada um dos autores, sendo possíveis não concordâncias discutidas em reunião de consenso.

A classificação metodológica dos estudos foi efectuada seguindo a escala de *PEDro* porque esta, para além de permitir uma rápida classificação qualitativa dos estudos, foi concebida com o intuito de permitir uma avaliação criteriosa da qualidade dos estudos randomizados controlados a in-

cluír na realização de revisões sistemáticas, tendo por base a lista *Delphi* desenvolvida no Departamento de Epidemiologia da Universidade de Maastricht por Verhagen *et al.*²¹ A classificação de estudos randomizados controlados segundo a escala de *PEDro* permite a rápida identificação da validade interna do mesmo (critérios 2-9) e da existência de informação estatística suficiente para permitir a interpretação dos resultados do estudo (critérios 10-11). O critério 1 relativo à validade externa (generalização ou aplicabilidade do estudo) não entra no cálculo do valor da escala de *PEDro*.²²

Extração de informação

Para esta revisão sistemática foi recolhida, dos estudos seleccionados, informação sobre a população (número, patologia), a intervenção, os resultados e o seguimento dos pacientes (*follow-up*). Foi usado um formulário padronizado que permitiu a

recolha sistemática de informação de cada estudo pelos 4 autores, sendo posteriormente discutidas as discordâncias em reunião de consenso. As variáveis analisadas nos diferentes estudos foram: bem-estar auto reportado, bem-estar geral, dor, rigidez matinal, auto-eficácia para o exercício, funcionalidade, mobilidade articular, capacidade cardio-respiratória, percepção subjectiva da saúde e bem-estar, depressão, avaliação global auto-reportada e avaliação global realizada pelo médico.

Resultados

Seleção dos estudos

Após a pesquisa efectuada nas bases de dados electrónicas foram identificados 24 estudos, dos quais 13 estudos controlados randomizados cumpriam os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão. Desses, 4²³⁻²⁶ são análises

económicas e/ou actualizações de estudos previamente publicados (e incluídos nesta revisão) pelos mesmos grupos de investigação. Nos estudos incluídos participaram um total de 1.056 indivíduos (a amostra mínima utilizada foi de 30 indivíduos e a máxima de 155), sendo a média de participantes por estudo de 81,2 indivíduos (Quadro II).

Dos 13 estudos mencionados nesta revisão, 3 avaliaram o efeito aditivo do exercício físico à medicação, 3 compararam os benefícios da prática regular de exercício supervisionado em grupo com os benefícios do exercício físico não supervisionado no domicílio, 5 estudaram programas de exercício alternativos ao programa tradicionalmente usado em pacientes com EA e 2 centraram-se sobre o rácio custo/efectividade da terapia.

Qualidade metodológica

Os 13 estudos apresentam uma qualidade metodológica média de 5,62 em 10 da escala de *PEDro* (Quadro III). Na generalidade os estudos nesta área apresentam boa qualidade metodológica, fornecendo informação estatística que

Quadro I. Escala de PEDro para Avaliação de Estudos Controlados Randomizados

Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scoring scale²²

1	Eligibility criteria were specified.	Yes/No
2	Subjects were randomly allocated in groups.	I
3	Allocation was concealed.	I
4	The groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators.	I
5	There was blinding of all subjects.	I
6	There was blinding of all therapists who administered the therapy.	I
7	There was blinding of all assessors who measured at least one key outcome.	I
8	Measure of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups.	I
9	All subjects from whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, when this was not the case, data for at least one key outcome were analysed by «intention to treat».	I
10	The results of between – groups statistical comparison are reported for at least one key outcome measure.	I
11	The study provides both point measures and measure of variability for at least one key outcome.	I
Total points		10

Nota: o critério 1 não entra no cálculo; o valor final refere-se ao número de critérios presente entre os 10 critérios da escala que entram no cálculo.

permite uma boa interpretação dos dados e apresentando validade interna razoável. Contudo, é precisamente na validade interna que os estudos apresentam mais espaço para melhorar: na generalidade dos estudos é permitido aos pacientes e aos prestadores de cuidados distinguir as várias formas de terapia aplicadas aos diferentes grupos, especialmente nos estudos que incluem medidas de resultados auto-reportadas, nos quais só se considera o examinador «cego» quando o paciente também é «cego»; na maioria dos estudos a distribuição dos pacientes pelos diferentes grupos de tratamento não é efectuada sem que previamente se saiba em que grupo o paciente deve ser incluído; da mesma forma, não é feita uma análise *intention to treat*, ou seja, não é explicitamente reportado que, caso os pacientes não recebam tratamento ou condições de controlo tal como assumido e as medidas de resultados estiverem disponíveis, a análise é feita tal como se os pacien-

tes tivessem recebido tratamento (ou condições de controlo).

Exercício físico e medicação *versus* medicação

Os estudos randomizados controlados avaliando os efeitos de programas de exercício físico regular, efectuado de forma supervisionada em grupo ou efectuado individualmente no domicílio, sem supervisão, em pacientes com EA são escassos. Recentemente, Ince *et al*¹ avaliaram o efeito da associação de um programa multi-modal de exercício físico em grupo supervisionado (exercício aeróbio, de flexibilidade e de expansibilidade torácica) à terapia medicamentosa, e constataram que a adição de 12 semanas de exercício físico regular (3 sessões semanais de 50 minutos) à terapia medicamentosa promoveu melhorias significativas nas diferentes variáveis analisadas (mobilidade raquidiana, capacidade pulmonar vital, capacidade cardio-respiratória). No grupo que recebeu apenas a terapia

Quadro II. Sumário dos Estudos Incluídos na Revisão

Autores	Ano	N	Duração	Parâmetros avaliados
Ince <i>et al</i> ³⁵	2006	30	3 meses	Mobilidade raquidiana; Capacidade pulmonar vital; Capacidade cardio-respiratória
Lim <i>et al</i> ²⁷	2005	50	8 sem	Mobilidade articular; BASFI; Dor; Depressão
Sweeney <i>et al</i> ²⁹	2002	155	6 meses	BASFI; BASDAI; Bem-estar geral; auto-eficácia para o exercício; Mobilidade; Dor
Analay <i>et al</i> ³⁰	2003	45	6 sem	Dor; Rigidez matinal; Mobilidade articular; Depressão; BASFI
Hidding <i>et al</i> ²³	1994	68	18 meses	Mobilidade raquidiana; Capacidade cardio-respiratória; Índice funcional; Percepção global de saúde
Van Tubergen <i>et al</i> ²⁵	2002	111	3 sem	BASFI; EuroQol; Custos directos e indirectos
Bakker <i>et al</i> ²⁴	1994	144	9 meses	Mobilidade raquidiana; capacidade cardio-respiratória; Avaliação global de saúde; Custos médicos
Fernandez-de-Las-Penas <i>et al</i> ³²	2005	45	4 meses	BASMI; BASDAI; BASFI
Fernandez-de-Las-Penas <i>et al</i> ²⁶	2006	40	16 meses	BASMI; BASDAI; BASFI
Altan <i>et al</i> ³³	2006	54	6 meses	Dor; Rigidez matinal; BASDAI; BASFI; índice funcional; Mobilidade raquidiana; Avaliação global de saúde auto-reportada e médica
van Tubergen <i>et al</i> ⁹	2001	140	40 sem	Funcionalidade; Bem-estar geral; Dor; Rigidez matinal
Helliwell <i>et al</i> ³⁴	1996	30	6 meses	Rotação cervical; Mobilidade Lombar; Expansibilidade torácica; Dor; Rigidez
Hidding <i>et al</i> ³¹	1993	144	9 meses	Mobilidade raquidiana; Capacidade cardio-respiratória; Índice funcional; Percepção global de saúde

Nota: N – Número de participantes; sem – semanas

Quadro III. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão segundo a classificação atribuída pela escala de PEDro

Estudo	Critérios Presentes	Total
Ince <i>et al</i> ³⁵	2, 4, 7, 8, 10, 11	6/10
Lim <i>et al</i> ²⁷	2, 4, 7, 8, 10, 11	6/10
Sweeney <i>et al</i> ²⁹	2, 4, 10, 11	4/10
Analay <i>et al</i> ³⁰	2, 3, 4, 7, 8, 10, 11	7/10
Hidding <i>et al</i> ²³	2, 4, 7, 8, 9, 10, 11	7/10
van Tubergen <i>et al</i> ²⁵	2, 4, 8, 9, 10, 11	6/10
Bakker <i>et al</i> ²⁴	2, 4, 7, 10, 11	5/10
Fernandez-de-Las-Penas <i>et al</i> ³²	2, 4, 7, 8, 10, 11	6/10
Fernandez-de-Las-Penas <i>et al</i> ²⁶	2, 4, 7, 10, 11	5/10
Altan <i>et al</i> ³³	2, 4, 7, 8, 10	5/10
van Tubergen <i>et al</i> ⁹	2, 4, 8, 10, 11	5/10
Helliwell <i>et al</i> ³⁴	2, 8, 10, 11	4/10
Hidding <i>et al</i>	2, 4, 7, 8, 9, 10, 11	7/10

Nota: O critério 1 não entra no cálculo; o valor final refere-se ao número de critérios presente entre os 10 critérios da escala que entram no cálculo.

medicamentosa habitual verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na capacidade pulmonar vital e na capacidade cardio-respiratória, sugerindo estes resultados que a associação de exercício físico à terapia medicamentosa permite alterar o curso da patologia na diminuição da capacidade pulmonar vital e da capacidade cardio-respiratória.

A prática regular de exercício físico sem supervisão no domicílio, terapia altamente acessível e prática, é essencial no processo terapêutico da EA. Lim *et al*²⁷ demonstraram que a realização de um programa de 16 exercícios baseados no programa recomendado pela associação americana de EA,²⁸ melhora significativamente a mobilidade articular, a dor (diminuição de 33% no grupo de exercício e aumento de 28% no grupo controlo, $p < 0,0001$), a depressão (diminuição de 31% no grupo de exercício e aumento de 19% no grupo controlo, $p < 0,0001$) e a capacidade funcional (46% no grupo de exercício *vs* 0% no grupo controlo, $p < 0,0001$). No entanto, Sweeney *et al*²⁹ em estudo similar apenas encontraram melhoria significativa nos níveis de exercício auto-reportado e na auto-eficácia para o exercício. Os estudos de exercício no domicílio parecem demonstrar pouco impacto em medidas objectivas e mais impacto em medidas

auto-reportadas. Lim *et al*²⁷ implementaram um programa intensivo (8 semanas contrariamente aos 6 meses de Sweeney *et al*²⁹) e extremamente controlado, no qual os exercícios foram minuciosamente ensinados individualmente, os pacientes realizavam exercício sete dias por semana e em que um investigador telefonava diariamente a cada paciente, sendo de questionar se os resultados seriam os mesmos sem o rigoroso controlo telefónico diário.

Exercício supervisionado em grupo *versus* exercício sem supervisão no domicílio

A prática regular de exercício físico não supervisionado no domicílio apresenta benefícios reconhecidos, como referido no ponto anterior, contudo estudos comparativos sugerem que a prática de exercício em grupo supervisionado pelo fisioterapeuta é mais eficaz na redução da in-

capacidade associada à patologia a curto, médio^{30,31} e longo prazo.²³

Analay *et al*³⁰ compararam o efeito do exercício em grupo, sob supervisão de fisioterapeuta, com um programa de exercício individual sem supervisão no domicílio, durante um período de 6 semanas. Os autores promoveram 3 momentos de avaliação, no início e no fim do protocolo de exercício e 3 meses após o seu término, tendo verificado que a prática de exercício em grupo induziu benefícios significativamente superiores em todas as variáveis em estudo [rigidez matinal, depressão e *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI)], à excepção da dor (escala visual analógica em repouso e actividade) às 6 semanas e aos 3 meses.

Da mesma forma, estudos de Hidding e colaboradores indicam que a adição de apenas uma sessão de exercício supervisionado à prática regular de exercício não supervisionado promove a médio prazo³¹ (9 meses) aumentos significativos na mobilidade raquidiana (16% *vs* 9%; $p < 0,01$), na capacidade cardio-respiratória (4% *vs* -1%; $p = 0,05$) e na avaliação global de saúde (34% *vs* 6%; $p < 0,01$), e a longo prazo (seguimento de 18 meses) benefícios significativos na percepção global de saúde (melhoria média de 1,6; 32%) e na funcionalidade.²³ Apesar dos benefícios alcançados, estes poderiam

ter sido potenciados se a participação nas sessões de grupo tivesse sido superior (cada sujeito participou em média em 62% das sessões).

Rácio custo/efectividade

Dos 13 estudos analisados nesta revisão, 2 centram-se sobre o rácio custo/efectividade. Sugerem que a adição de *spa* terapia a um protocolo convencional de exercício em classes de fisioterapia e terapia farmacológica apresenta rácios de custo/efectividade e custo/utilidade favoráveis;²⁵ o exercício em grupo, supervisionado por fisioterapeuta, apresenta melhor rácio custo/efectividade do que a prática individual no domicílio sem supervisão.²⁴

Bakker *et al*²⁴ comparando o rácio custo/efectividade do exercício efectuado sem supervisão no domicílio com o de um programa de exercício supervisionado pelo fisioterapeuta, encontraram uma redução nos custos com a saúde em ambos os grupos (44% no grupo de exercício supervisionado e 35% no grupo não supervisionado); contudo apesar do exercício supervisionado ser mais dispendioso, a relação custo/efectividade é melhor do que no grupo não supervisionado, uma vez que a redução dos custos com os cuidados médicos supera os custos adicionais do exercício supervisionado pelo fisioterapeuta.

Van Tubergen *et al*²⁵ concluíram que a adição de um programa de 3 semanas de *spa* terapia e exercício físico a um tratamento *standard* consistindo em fármacos anti-inflamatórios e uma sessão semanal de fisioterapia, em 111 pacientes, apresenta rácios de custo/efectividade e custo/utilidade favoráveis. O aumento do rácio de custo/efectividade por unidade de efeito ganho na funcionalidade (escala de 0 a 10) foi de 2,477 euros.

Programas de exercício alternativos aos programas de exercício tradicionais

Evidência recente sugere que programas de exercício alternativos aos programas de exercício tradicionalmente recomendados para pacientes com EA apresentam igualmente efeito benéfico sobre a dor, a rigidez matinal, a mobilidade articular e a funcionalidade.

Um programa, com 4 meses de duração, de exercícios de fortalecimento e de flexibilização das cadeias musculares encurtadas baseado na Reeducação Postural Global (RPG), promoveu a curto prazo efeitos benéficos similares aos alcançados com um programa de exercício tradicional (programa

composto por 20 exercícios focados na mobilização e flexibilização da coluna cervical, torácica e lombar, no alongamento dos músculos encurtados e na expansibilidade torácica). Este efeito benéfico foi atingido nas medidas de mobilidade do *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index* (BASMI), no BASFI e no *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).³² Os benefícios alcançados com um programa baseado na RPG mantêm-se por mais tempo após a cessação da terapia (seguimento de 1 ano), especialmente nas medidas de mobilidade do BASMI e no BASFI.²⁶ Os resultados indicam que um regime de exercício baseado nos conceitos de RPG pode oferecer uma terapia válida e promissora em pacientes com EA.

Programas que utilizam a água como meio de tratamento também se revelaram promissoras no tratamento de pacientes com EA.^{9,33,34} A hidroterapia parece apresentar, a curto prazo (avaliação às 3 semanas) um efeito benéfico suplementar a um programa de exercício tradicional na dor, na avaliação global de saúde reportada pelo médico, no cansaço, no sono e na funcionalidade. Contudo, a longo prazo (avaliação às 24 semanas) o efeito benéfico da hidroterapia é diminuto sendo apenas significativo na mobilidade lombar e na avaliação global de saúde auto-reportada.³³

Resultados idênticos foram descritos por Helliwell *et al*³⁴ ao comparar 6 semanas de exercício (aeróbico e exercícios de flexibilidade bi-diários) no domicílio acrescido de hidroterapia (2x semana), com 6 semanas de exercício no domicílio, e com 3 semanas de hidroterapia (3x semana) mais exercício igual ao efectuado no domicílio mas em regime de internamento. Os autores encontraram diferenças significativas entre os três grupos de exercício às 6 semanas na amplitude de rotação cervical e nas escalas combinadas de dor e rigidez, com os benefícios a serem superiores no grupo de hidroterapia em regime de internamento, seguido do grupo de hidroterapia em ambulatório. Contudo, as diferenças entre os três grupos desapareceram aos 6 meses. Sendo de notar que a maior magnitude de benefícios a curto prazo nos grupos de hidroterapia pode ter sido influenciada pelo facto desta ter sido efectuada com supervisão e não de forma isolada no domicílio.

A associação de terapia *spa* e de exercício físico, realizada de forma intensiva durante 3 semanas num *spa resort*, ao tratamento medicamentoso e a uma sessão semanal de exercício físico em grupo

supervisionado promove efeitos benéficos adicionais. Estes benefícios mantêm-se durante pelo menos 40 semanas (tempo de seguimento do estudo).⁹ Contudo, a intervenção de terapia *spa* e de exercício físico não permite distinguir qual das duas intervenções mais contribuiu para os resultados, podendo-se questionar se um programa similar com recurso ao uso do *spa resort* e das suas comodidades, como por exemplo a sauna, sem a componente de exercício físico promoveria os mesmos resultados.

Discussão Geral

Os estudos randomizados controlados incluídos nesta revisão indicam que a prática regular de exercício físico é efectiva no tratamento de pacientes com EA; contudo, mais estudos randomizados controlados são necessários para confirmar estes resultados.

Com base na literatura actual, não foi encontrada evidência de que a terapia pelo exercício apresente efeitos secundários nocivos, contudo os estudos apresentam pouca informação acerca dos aspectos de segurança a ter em atenção na terapia pelo exercício em pacientes com EA.

A melhor evidência disponível suporta o papel benéfico do exercício físico regular no tratamento de pacientes com EA; contudo, esta evidência parece insuficiente para definir um programa de exercício para a EA quanto à sua forma, ao seu método, à duração, intensidade e frequência. Continua por determinar que tipo de exercício físico deve ser incluído em programas supervisionados ou não supervisionados, e se o exercício no domicílio é suficiente ou se os pacientes devem ser referenciados para supervisão por fisioterapeuta. A evidência a suportar ou a refutar a efectividade de tipos específicos de exercício físico é também insuficiente.

A interpretação e comparação dos resultados dos diferentes estudos nem sempre são tarefas fáceis, tal como mencionado previamente nesta revisão. Torna-se particularmente difícil distinguir, por exemplo: se os melhores resultados do exercício supervisionado se devem à supervisão ou se devem à realização de exercício em grupo (troca de experiências, motivação, adesão); se os benefícios da adição de terapia *spa* e/ou hidroterapia em regime de internamento e exercício físico ao tratamento convencional são induzidos pelo exercício

per si ou pelas comodidades (p.e., sauna) inerentes ao *spa resort* ou ao internamento (mais controlo, supervisão, rigor, motivação).

A investigação nesta área de conhecimento carece de estudos na população feminina. O melhor conhecimento actual nesta temática baseia-se em investigações predominantemente na população masculina.

O reduzido número de estudos randomizados controlados impede-nos de extrapolar e retirar conclusões mais firmes sobre esta temática. Sendo a importância da investigação nesta área inquestionável, futuros estudos randomizados controlados são necessários no sentido de promover uma prática de acordo com a evidência na área do exercício físico e da EA. Especificamente, são necessários mais estudos investigando programas de exercício com diferente duração, intensidade e aplicados em diferentes fases de severidade da doença. Futuros estudos deverão ser conduzidos tentando confirmar os resultados de Helliwell *et al.*³⁴ que indicam melhorias independentes da severidade da EA. Da mesma forma, futuros estudos são necessários para investigar como manter a longo prazo os benefícios induzidos a curto prazo pelo exercício físico regular, sendo de destacar os efeitos a longo prazo conseguidos com um programa de exercício baseado na RPG.²⁶

A baixa adesão e manutenção dos pacientes aos programas de exercício físico também deverá ser tema de futuros estudos. Programas ou métodos que encorajem a adesão e manutenção dos pacientes ao exercício serão muitos úteis.

No sentido de melhorar a qualidade metodológica, o desenho de futuros estudos randomizados controlados deverá ter em especial consideração alguns aspectos metodológicos, tais como: o indivíduo que determina a elegibilidade para inclusão no estudo não deverá saber antecipadamente para que grupo o paciente será distribuído (sugere-se que a distribuição dos pacientes pelos grupos seja efectuada por envelope opaco selado); os pacientes e os prestadores de cuidados de saúde deverão ser «cegos», não deverão conseguir distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos (sugere-se que os resultados não sejam avaliados por medidas auto-reportadas); e deverá ser efectuada uma análise *intention to treat*.

Esta revisão apresenta algumas limitações, nomeadamente: a determinação da inclusão ou exclusão dos estudos na revisão sistemática não foi efectuada por observadores independentes; e os

autores, instituições e revistas dos estudos revistos não foram ocultados aos revisores.

Conclusões

A evidência actual sobre o papel do exercício físico no tratamento de pacientes com EA sugere que: (1) programas de exercício físico regular são benéficos para pacientes com EA; (2) os benefícios induzidos pelo exercício são maiores quando a sua prática é feita em grupo sob a supervisão de fisio-terapeuta, apresentando igualmente melhor rácio custo/efectividade; (3) a hidroterapia e programas de exercício baseados na RPG parecem oferecer uma terapia alternativa válida e promissora para pacientes com EA.

Endereço para correspondência:

Fernando Ribeiro
Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer
Faculdade de Desporto da Universidade do Porto
Rua Dr. Plácido Costa, 91 - 4200.450 Porto
E-mail: fisiofernando@gmail.com

Referências

- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57:85-89.
- Band DA, Jones SD, Kennedy LG et al. Which patients with ankylosing spondylitis derive most benefit from an inpatient management program? *J Rheumatol* 1997; 24:2381-2384.
- Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol* 1988; 15:1407-1409.
- Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990; 17:228-233.
- Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:186-190.
- Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years. Clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significance of early features. *Clin Rheumatol* 1987; 6 Suppl 2:5-11.
- Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996; 23:487-490.
- Geissner E. Psychological factors of pain control and their effects on pain evoking subjective stress. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 1991; 39:46-62.
- van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 45:430-438.
- Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; 160:2969-2975.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346:1349-1356.
- Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine* 2001; 68:557-563.
- Gall V. Exercise in the spondyloarthropathies. *Arthritis Care Res* 1994; 7:215-220.
- Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1667-1675.
- Tan JC, Horn SE. *Practical Manual of Physical Medicine and Rehabilitation: Diagnostics, Therapeutics, and Basic Problems*. St Louis: Mosby, 1998: 156-177.
- Oh TH, Brander VA, Hinderer SR, Alpin N. Rehabilitation in joint and connective tissue diseases. 2. Inflammatory and degenerative spine diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:S41-46.
- Santos H, Brophy S, Calin A. Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? *J Rheumatol* 1998; 25:2156-2160.
- Hidding A, van der Linden S, de Witte L. Therapeutic effects of individual physical therapy in ankylosing spondylitis related to duration of disease. *Clin Rheumatol* 1993; 12:334-340.
- Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:423-432.
- Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii40-50.
- Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1235-1241.
- http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/scale_item.html.
- Hidding A, van der Linden S, Gielen X, de Witte L, Dijkmans B, Moolenburgh D. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1994; 7:90-96.
- Bakker C, Hidding A, van der Linden S, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1994; 21:264-268.
- Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial.

- Arthritis Rheum 2002; 47:459-467.
26. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Algua-cil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85:559-567.
 27. Lim HJ, Moon YI, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005; 25:225-229.
 28. Gitman S, Rosenberg M. 1992. Exercise is essential. In: RL S, editor. *Straight talk on spondylitis*. Sherman Oaks CA: Spondylitis Association of America. p 14-29.
 29. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2002; 29:763-766.
 30. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil* 2003; 17:631-636.
 31. Hidding A, van der Linden S, Boers M et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993; 6:117-125.
 32. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84:407-419.
 33. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:283-289.
 34. Helliwell PS, Abbott CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy* 1996; 82:85-90.
 35. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther* 2006; 86:924-935.

INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS DAS DROGAS ANTI-TNF α EM REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA: EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira,* Rozana Gasparello de Almeida,** Adriana Rodrigues Fonseca,**
Marta Cristine Félix Rodrigues,*** Flavio Sztajnbock,**** Christianne Diniz****

Resumo

Objectivo: Relatar a resposta terapêutica e efeitos adversos com drogas anti-TNF α em pacientes pediátricos com enfermidades reumáticas.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo observacional de série de casos de crianças e adolescentes com doenças reumáticas refratárias ao tratamento convencional. As drogas utilizadas foram etanercepte e infliximabe.

Resultados: Trinta pacientes receberam drogas Anti-TNF α : Artrite Idiopática Juvenil (18), uveíte anterior crônica idiopática (2), dermatomiosite juvenil (4), síndrome de Blau (2), policondrite recidivante (2), síndrome CINCA (1) e poliangiíte microscópica (1). Vinte (66,6%) pacientes fizeram uso exclusivo de infliximabe, 2 (6,6%) de etanercepte e 8 (26,6%) de ambos. A resposta terapêutica com infliximabe foi boa em 9, parcial em 12, pobre em 5 e não avaliada em 2 pelo curto tempo de tratamento. A resposta ao etanercepte foi boa em 7, parcial em 2 e pobre em 1. As melhores respostas foram vistas nos pacientes com AIJ dos subtipos poliarticular, psoriásica e artrite relacionada à entesite. Efeitos adversos ocorreram em 15 pacientes (50%). Suspensão do tratamento por efeito adverso ocorreu em 7. As reações infusionais mais frequentes foram tosse e náusea. Complicações infecciosas ocorreram em 2 pacientes com etanercepte e em 7 com infliximabe (um óbito por sepse). Não foi registrado nenhum caso de tuberculose.

Conclusão: Infliximabe e etanercepte são eficazes em alguns tipos de artrite idiopática juvenil e outras enfermidades reumáticas refratárias a outras

drogas. Os efeitos colaterais foram frequentes, mas na maioria das vezes puderam ser controlados.

Palavras-Chave: Anti-TNF α ; Indicação, Efeitos Adversos; Crianças; Agentes Biológicos.

Abstract

Objective: To report the efficacy and adverse events with the use of anti-TNF α agents in pediatric patients with rheumatic diseases.

Patients and methods: Retrospective, observational clinical case series of patients with rheumatic diseases refractory to the conventional treatment. Infliximab and etanercept were the drugs used.

Results: Thirty patients received anti-TNF α therapy: Juvenile Idiopathic Arthritis (18), chronic idiopathic anterior uveitis (2), juvenile dermatomyositis (4), Blau syndrome (2), relapsing polychondritis (2), CINCA syndrome (1), and microscopic polyangiitis (1). Twenty (66,6%) patients used infliximab exclusively, 2 (6,6%) etanercept and 8 (26,6%) both drugs. The response with infliximab was good in 9 patients, partial in 12 and poor in 5. Two patients were not evaluated for the short period of treatment. The response with etanercept was good in 7, partial in 2 and poor in 1. The best benefits were observed in JIA patients with polyarticular arthritis, psoriatic arthritis and enthesitis-related arthritis. Adverse effects occurred in 15 patients (50%). Suspension of the treatment due to adverse events occurred in 7. The most frequent infusion reactions with infliximab were cough and nausea. Infectious complications occurred in 2 patients receiving etanercept and in 7 receiving infliximab (one death due to sepsis). No patient developed tuberculosis.

Conclusion: Infliximab and etanercept are effective in some subtypes of juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases refractory to con-

*Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFRJ

Chefe do Serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG

**Especializanda de Reumatologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ

***Médica assistente do Serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ

****Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UFRJ

ventional therapy. Although frequent, adverse events could be controlled most of the time.

Key-Words: Anti-TNF α , Indication; Adverse Event; Children; Biologic Agents

Introdução

Os agentes biológicos marcaram o início de uma nova era no tratamento de doenças imunoinflamatórias. O TNF α é uma importante citocina na fisiopatologia das doenças inflamatórias crônicas e os agentes biológicos com efeito anti-TNF α foram os primeiros a serem desenvolvidos e testados em adultos com artrite reumatóide. Os excelentes resultados obtidos, mesmo em casos refratários, estimularam o seu uso em outras doenças e ampliou o campo de ação às crianças, onde a experiência ainda é bem pequena. No grupo pediátrico, a experiência na artrite idiopática juvenil (AIJ), mostra que estas drogas podem ser extremamente úteis em alguns casos refratários à medicação convencional.¹⁻⁷ A melhor compreensão da patogenia das doenças autoimunes, onde o TNF α exerce um importante papel no componente inflamatório, poderia justificar indicações destas drogas em outras doenças auto-imunes tão ou mais graves que a AIJ.^{3,8-22}

Atualmente estão disponíveis 3 tipos de drogas anti-TNF α : etanercepte (receptor solúvel de TNF α alfa ligado a IgG humana), infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico composto de 75% de proteína humana e 25% de origem animal) e adalimumabe (anticorpo monoclonal humanizado). Apesar de terem por alvo a mesma molécula, possuem características diferentes *in vivo* e *in vitro*. Não é raro encontrarmos um paciente que não responde a uma droga anti-TNF α e passa a responder a uma outra,²³ assim como é possível que uma droga anti-TNF α funcione melhor em uma doença do que em outra. O infliximabe foi o primeiro agente a ser testado e aprovado na doença de Crohn,²⁴ enquanto na AIJ, o etanercepte foi a droga escolhida para os estudos iniciais e, atualmente, é a única aprovada em crianças, pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) que regula o uso de medicamentos no Brasil. Na uveíte anterior crônica (UAC) em crianças, tanto o infliximabe quanto o etanercepte mostraram benefícios em casos refratários ao tratamento imunossupressor, apresentando o infliximabe melhor resposta clínica e menos com-

plicações oculares.⁸

As drogas anti-TNF α não são isentas de risco e, por serem drogas novas, é necessário relatar os efeitos adversos, principalmente em crianças, que constituem uma minoria dos pacientes tratados. Em adultos, não parece haver grandes diferenças entre os três agentes anti-TNF disponíveis em relação aos eventos adversos graves ou à mortalidade. Há escassez de estudos sobre segurança no uso das drogas anti-TNF α na faixa etária pediátrica. Os riscos imediatos ocorrem principalmente durante a infusão do infliximabe²⁵ e os tardios estão relacionados às infecções, principalmente tuberculose, micoses endêmicas e infecções por bactérias intracelulares.²⁶⁻³⁰ Apesar de ser freqüente o aparecimento de autoanticorpos durante o tratamento, somente poucos casos desenvolvem manifestações clínicas de outras doenças imunomediadas como síndrome lupus-similar, vasculite, nefrite e síndromes desmielinizantes.³¹ A ocorrência de neoplasias é rara em adultos e parece ser dose-dependente.³²

Objectivo

O nosso objetivo é relatar a resposta terapêutica com drogas anti-TNF α em pacientes pediátricos com enfermidades reumáticas graves não responsivas à medicação convencional e os efeitos adversos observados a curto e médio prazo.

Método

Estudo descritivo retrospectivo observacional de série de casos sobre as indicações das drogas, tratamentos prévios, tratamento concomitante aos agentes biológicos, avaliação da resposta terapêutica de acordo com a impressão do médico e do paciente, efeitos colaterais imediatos e tardios. A seleção dos pacientes foi baseada na falta de resposta à terapêutica convencional e à evolução com perda funcional. De acordo com as normas sugeridas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia,²⁶ todos os pacientes foram avaliados previamente com teste tuberculínico e radiografia de tórax.

Infliximabe foi administrado por via intravenosa na dose de 4-6 mg/kg, por no mínimo 2 horas, nos intervalos convencionais (0-15-30 e a cada 60 dias) ou mais curtos (mensais), nos casos de falha terapêutica ou resposta insuficiente com os inter-

valos anteriores. A dose de etanercepte foi de 0,4-0,8 mg/kg em duas doses semanais por via subcutânea. Na época do estudo, adalimumabe ainda não era disponível na Secretaria de Saúde.

Antes da infusão de infliximabe todos os pacientes receberam pré-medicação com anti-histamínico (dexclorfeniramina), acetaminofen e hidrocortisona intravenosa (5mg/kg), apesar de não existirem evidências de que a administração de anti-histamínicos e esteróides previnam ou atenuem reações alérgicas infusionais. Foi utilizado filtro estéril na infusão e os pacientes permaneceram em observação por 1 a 2 horas após o término. Reação na infusão foi definida pela presença de efeitos adversos durante a infusão ou até 2 horas após, como: febre, calafrios, dor torácica, dispnéia, hipotensão, hipertensão, prurido, urticária ou reações anafiláticas graves. Nestes casos, a droga foi suspensa até a melhora dos sintomas e reintroduzida em velocidade de infusão mais lenta, ou suspensa, por decisão do médico e da família.

Resultados

Pacientes e patologias

Trinta pacientes receberam drogas anti-TNF α desde 1999: 21 meninas e 9 meninos, idade média de 143 meses no início do tratamento (3 anos e 6 meses a 22 anos e 4 meses). A droga foi usada em 18 casos de AIJ (8 sistêmicos, 4 poliarticulares fator reumatóide negativo, 4 casos de artrite relacionada à entesite sendo 2 com Doença de Crohn e 1 com colite ulcerativa, 1 caso de AIJ oligoarticular Fator Anti Nuclear positivo associada à uveíte e 1 artrite psoriásica). A principal indicação foi a artrite, com exceção dos 2 últimos, em que o objetivo foi o controle da uveíte e da psoríase. Outras enfermidades tratadas foram: uveíte anterior crônica idiopática/UACI (2), dermatomiosite juvenil/DMJ (4), síndrome de Blau (2), policondrite recidivante/PR (2), síndrome CINCA (1), poliangiíte microscópica/PAM (1) (Quadro I).

Escolha da droga anti-TNF α

As drogas anti-TNF α usadas foram o infliximabe e/ou etanercepte. A escolha do agente biológico foi determinada pela disponibilidade e/ou falta de resposta ou efeito colateral com o primeiro agente usado. Vinte e três (76,6%) pacientes receberam infliximabe ou etanercepte através da Secretaria de Saúde, 6 (20%) obtiveram infliximabe através de

seguros ou convênios de saúde e um (3,3%) paciente comprou etanercepte por meios próprios no primeiro ano de tratamento. Vinte pacientes (66,6%) fizeram uso exclusivo de infliximabe, 2 (6,6%) exclusivo de etanercepte e 8 (26,6%) de ambos.

O tempo de uso de infliximabe variou de 1 a 36 meses (média 16,6 meses) e o de etanercepte de 2 a 30 meses (média 14,1 meses) (Quadro II).

Eficácia

Infliximabe – Os dados referentes às respostas dos pacientes às drogas anti-TNF α estão no Quadro II. Dos 28 pacientes tratados com infliximabe, 9 foram considerados responsivos às doses habituais preconizadas, 12 obtiveram resposta parcial e necessidade de doses maiores ou intervalos menores (mensais), 5 não responderam, um evoluiu para óbito e outro não pode ser avaliado devido ao curto período de tratamento. Dezassete pacientes se mantêm em tratamento com infliximabe por 4–30 meses. Substituição para etanercepte foi indicada 5 vezes (16,6%): 4 por falta de eficácia, 1 por angioedema (Quadro III).

Etanercepte – Seis pacientes iniciaram o tratamento anti-TNF α com etanercepte mas apenas 2 deles continuam em tratamento. Uma doente com AIJ sistêmica grave apresentou resposta parcial no primeiro ano de tratamento com etanercepte, levando a decisão de substituir por infliximabe por 2 anos e 6 meses, sem resposta, retornando ao uso de etanercepte e entrando em remissão após o 1 ano de terapêutica. Outros dois, com AIJ poliarticular fator reumatóide negativo, mostraram excelente resposta nas primeiras doses, mas em um deles a droga foi suspensa devido a insuficiência cardíaca no segundo mês de tratamento. A quarta paciente, com artrite relacionada a entesite, apresentava boa resposta ao etanercepte quando teve início sangramento intestinal grave que culminou com o diagnóstico de colite ulcerativa, levando a família a solicitar a suspensão do tratamento. Quatro pacientes receberam etanercepte após terapia com infliximabe totalizando 10 pacientes. A resposta ao etanercepte foi boa em 7, parcial em 2 e ruim em 1.

Substituição de drogas – Oito pacientes fizeram uso de ambas as drogas, sendo que 4 trocaram de infliximabe para etanercepte e 4 de etanercepte para infliximabe, sendo que um destes retornou ao uso do etanercepte. As razões para substituição foram: falta de eficácia (5), falta de fornecimento pela

Quadro I. Resposta ao Anti-TNF α e Efeitos Adversos

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
1	F	12a 8m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	7	AINE MTX CyA CTC CFM	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CTC Infliximabe
2	F	17a (óbito)	AIJ Sistêmica	Infliximabe	1	AINE MTX CyA CTC	AINE CTC MTX	Óbito
3	F	7a5m	AIJ Sistêmica	Etanercepte	24	AINE MTX	AINE MTX	CTC MTX
				Infliximabe	21	CyA CFM CTC	CyA TLD CTC	CyA TLD AINE Infliximabe
4	M	15a 11m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	8	AINE MTX	AINE CTC	MTX GH
				Etanercepte	30	CyA TLD CFM SSZ CTC GG CLQ	MTX CyA TLD	TLD
5	F	20a 6m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	5	AINE CLQ CTC MTX	AINE MTX	AINE MTX Infliximabe
6	F	15a 1m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	20	AINE MTX CyA TLD CFM CTC BFF	AINE CTC MTX TLD	CTC MTX TLD
7	F	14a	AIJ Sistêmica	Etanercepte	132	AINE MTX CyA TLD	AINE CTC MTX CFM	Etanercepte
				Infliximabe	18	CFM SULFA CTC AZA	AINE MTX CTC TLD	
				Etanercepte	208		AINE CTC MTX TLD	
8	F	19a 6m	AIJ Sistêmica	Infliximabe	9	CTC AINE MTX CFM	AINE MTX CyA	MTX CyA

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro I)

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
						SULFA CyA BFF		
9	M	13a 4m	AIJ Poli FR neg	Infliximabe	17	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX Infliximabe
10	F	10a 10m	AIJ Poli FR neg	Infliximabe	9	AINE MTX CyA CTC CLQ	AINE MTX CyA	MTX Infliximabe
11	F	5a	AIJ Poli FR neg	Etanercepte	104	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA	MTX Etanercepte
12	M	5a 9m	AIJ Poli FR neg	Etanercepte	12	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA CTC TLD
13	M	8a 4m	ARE	Infliximabe	8	AINE MTX SSZ CTC	AINE MTX SULFA	MTX Infliximabe
14	M	15a	ARE + Crohn	Infliximabe	18	CTC AZA	CTC MTX	CTC MTX Infliximabe
15	F	3a 6m	ARE + Crohn	Infliximabe	10	AINE MTX CyA SULFA CTC	AINE SULFA CTC AZA MTX	SULFA CTC AZA Infliximabe
16	F	3a 11m	ARE + Colite ulcerativa	Etanercepte Infliximabe	32 2	AINE MTX CyA CTC	AINE MTX CyA	AINE MTX SULFA CTC
17	F	9a (óbito)	A Psoriásica	Etanercepte Infliximabe	5 3	MTX CTC	CTC AZA	Óbito
18	M	11a 6m	UACAIJ	Infliximabe	4	AINE CTC CyA	MTX	MTX CTC Infliximabe
19	F	13a	UACI	Infliximabe	10	MTX CTC CyA	MTX CyA	MTX CTC Infliximabe
20	M	9a	UACI	Infliximabe	12	MTX CTC CyA	MTX CTC CyA	MTX Infliximabe
21	F	12a 10m	DMJ	Infliximabe	18	MTX CTC CLQ BFF	CTC MTX	CTC MTX Infliximabe

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro I)

Paciente	Sexo	Idade	Doença	Anti-TNF utilizado	Número doses	Drogas usadas antes do anti-TNF	Drogas usadas no início do anti-TNF	Drogas em uso atual
22	F	22a 4m	DMJ	Infliximabe Etanercepte	10 192	CTC CLQ MTX AZA CyA Dapsona CFM BFF	CTC MTX	CTC MTX Etanercepte
23	M	14a	DMJ	Infliximabe	10	CLQ CTC MTX CyA Dapsona	MTX CTC CLQ	MTX CTC CLQ Infliximabe
24	F	6a 6m	DMJ	Infliximabe Etanercepte	7 136	CTC CFM MTX CyA BFF CLQ GG	CyA CTC CCH CLQ GG	MTX CyA CTC CCH CLQ Etanercepte
25	F	5a 8m	Blau	Infliximabe	9	AINE MTX CyA CTC	CTC MTX CyA	CTC MTX CyA Infliximabe
26	M	11a 4m	Blau	Infliximabe	8	AINE MTX CTC	AINE MTX	MTX Infliximabe
27	F	8a 9m	CINCA	Infliximabe	3	AINE MTX CyA CTC	AINE CTC MTX CyA	CTC MTX CyA TLD
28	F	16a 2m	Policondrite recidivante	Infliximabe Etanercepte	5 32	AINE MTX CyA CFM CTC	CyA CTC	AZA CTC Etanercepte
29	F	10a 8m	Policondrite recidivante	Infliximabe	11	AINE MTX CFM CTC	CFM CTC BFF	CFM CTC Infliximabe
30	F	13a 7m	PAM	Infliximabe	12	AINE CTC MTX CFM PENTOX	MTX CFM CTC	MTX CFM CTC Infliximabe

Legenda: M- masculino; F- feminino; AIJ - sistêmica- artrite idiopática juvenil forma sistêmica; AIJ Poli FR neg - artrite idiopática juvenil forma poliarticular fator reumatóide negativo; ARE- artrite relacionada a entesite; A Psoriásica- artrite psoriásica; UACAIJ - uveíte anterior crônica associada a AIJ; UACI - uveíte anterior crônica idiopática; DMJ- dermatomiosite juvenil; PAM- poliangiíte microscópica; CTC- corticóide; AZA- azatioprina; MTX- metotrexate; CyA- ciclosporina A; CFM- ciclofosfamida; SSZ- sulfassalazina; AINE- anti-inflamatório não esteroide; CLQ- cloroquina; BFF- bifosfonados; PENTOX- pentoxifilina; TLD- talidomida; GG- gamaglobulina; CCH- colchicina.

Secretaria de Saúde (2) e efeitos adversos (1), decisão dos pais (1). A substituição de infliximabe por etanercepte proporcionou melhora em 2 pacientes com dermatomiosite juvenil, persistência de boa resposta em 1 paciente com policondrite recidivante e resposta parcial ou ausente em 2 casos de AIJ sistêmica. A substituição de etanercepte por infliximabe trouxe resposta parcial ou ausente em 2 pacientes com AIJ sistêmica, parcial em 1 caso de artrite psoriásica e não pôde ser avaliada na paciente com artrite associada à entesite devido ao curto período de observação (Quadro III).

Efeitos adversos

Efeitos adversos ocorreram em 15 pacientes (50%), sendo 14 (50%) em uso de infliximabe e 3 (30%) em uso de etanercepte, sendo motivo de suspensão da droga em 5 (17,8%) e 2 (20%), respectivamente (Quadro II).

Reações infusionais – Das 275 infusões em 28 pacientes que receberam infliximabe, 35 (12,7%) reações ocorreram em 11 pacientes (39%). As reações infusionais observadas foram: tosse (25%), náuseas (21,4%), taquicardia (17,8%), dispnéia (17,8%), vômitos (10,7%), rubor facial (10,7%), urticária (7,1%), prurido em orofaringe (7,1%), hipertensão (3,6%), dor e eritema local (3,6%), e angioedema (3,6%), sendo motivo de suspensão definitiva da droga por decisão médica, em 2 pacientes e em 1 por decisão da família (Quadro IV). Apesar de descritas em maior proporção na primeira infusão,²⁵ esta não foi a nossa experiência. Na maioria das vezes, as reações não tiveram grandes conseqüências, em alguns casos se repetiram a cada infusão, sendo reintroduzida em velocidade mais lenta e sem recorrência dos efeitos adversos. Dois casos receberam dose adicional de anti-histamínico via oral e outros dois de hidrocortisona e adrenalina. A aplicação subcutânea do etanercepte não foi motivo de queixas.

Infecções – As complicações infecciosas ocorreram em 2 de 10 (20%) pacientes em uso de etanercepte e em 7 (25%) de 28 com infliximabe, sendo fatal em 1 caso de AIJ sistêmica, que evoluiu com sepse secundária à infecção odontogênica não diagnosticada e óbito no 25º dia após a 1ª dose de infliximabe. Não foi registrado nenhum caso de tuberculose, mas um paciente em uso de infliximabe apresentou viragem tuberculínica após a 3ª infusão de infliximabe. Houve um caso de varicela em uso de etanercepte e um de *herpes zoster* em uso de infliximabe mas ambos evoluíram bem com

a administração de aciclovir endovenoso.

Outros efeitos adversos – Não ocorreu nenhum caso de neoplasia. Apesar de observarmos positividade de auto-anticorpos em alguns pacientes (dados não mostrados), nenhum evoluiu com quadro lupus-símile. Um paciente teve início de colite ulcerativa no quarto mês de uso de etanercepte. Uma paciente com AIJ poliarticular fator reumatóide negativo estava no segundo mês de etanercepte com excelente resposta quando foi diagnosticada insuficiência cardíaca congestiva de aparecimento súbito.

As causas que levaram a suspensão definitiva das drogas anti-TNF α foram: gravidez (1), ausência de resposta (2), insuficiência cardíaca (1), sangramento intestinal (1), reação infusional (3), viragem do teste tuberculínico (1) e infecção (1). O óbito da paciente 17 não teve relação com o uso de droga anti-TNF α .

Terapêutica prévia e ao final da avaliação

Os pacientes fizeram uso prévio de: corticóides (100%), metotrexate (93,3%), ciclosporina (73,3%), antiinflamatórios não hormonais (73%), ciclofosfamida (36,6%), cloroquina (23,3%), sulfasalazina (16,6%), alendronato (16,6%), talidomida (10%), azatioprina (10%) e gamaglobulina/GG (3,3%).

Na última avaliação, apenas 22 (73,3%) pacientes estavam recebendo medicação anti-TNF α (17 com infliximabe e 5 com etanercepte), associada com metotrexato em 18 (81,8%), corticosteróides em 14 (63,6%), antiinflamatórios não hormonais em 4 (18,1%), ciclosporina em 3 (13,6%), azatioprina em 2 (9%), ciclofosfamida em 2 (9%), cloroquina em 2 (9%), talidomida em 1 (4,5%), sulfasalazina em 1 (4,5%), colchicina em 1 (4,5%) (Quadro I).

Os motivos de suspensão das drogas em 8 pacientes foram: gravidez (1), falta de eficácia (3), insuficiência cardíaca (1), decisão dos pais (1), óbito (2), um por sepse que ocorreu após a primeira dose de infliximabe e 1 não relacionado a medicação.

Discussão

Em Reumatologia, as drogas anti-TNF α conquistaram um importante espaço no tratamento da artrite reumatóide, AIJ, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite da doença de Crohn. A experiência mais antiga em crianças é com etanercepte na AIJ poliarticular e os resultados favoráveis

Quadro II. Resposta ao Anti-TNF α e Efeitos Adversos

Pacientes	Doença	Drogas usadas	Tempo de tratamento (meses)	Resposta terapêutica	Efeito adverso
1	Alj sist	Infliximabe	12	Parcial	Ausente
2	Alj sist	Infliximabe	1	Não avaliada, apenas 1 dose	Infecção (Sepse $\rightarrow$ óbito)
3	Alj sist	Etanercepte	2	Parcial	Reacção infusional
		Infliximabe	36	Não	
4	Alj sist	Infliximabe	24	Não	Reacção infusional
		Etanercepte	7	Não	
5	Alj sist	Infliximabe	12	Sim	Reacção infusional
6	Alj sist	Infliximabe	24	Não	Ausente
7	Alj sist	Etanercepte	18	Parcial	Ausente
		Infliximabe	30	Parcial	Ausente
		Etanercepte	30	Parcial	Ausente
8	Alj sist	Infliximabe	12	Sim	Gravidez, Ausente
9	Alj poli FR neg	Infliximabe	30	Parcial	Ausente
10	Alj poli FR neg	Infliximabe	16	Sim	Ausente
11	Alj poli FR neg	Etanercepte	12	Sim	Ausente
12	Alj poli FR neg	Etanercepte	8	Sim	Infecção (ITU, pneumonia, IVAS) ICC
13	ARE	Infliximabe	12	Sim	Ausente
14	ARE + Crohn	Infliximabe	28	Parcial	Ausente
15	ARE + Crohn	Infliximabe	23	Parcial	Ausente
16	ARE + Colite ulcerativa	Etanercepte	4	Sim	Sangramento intestinal
		Infliximabe	1	Não avaliada	Reacção infusional
17	Artrite psoriásica	Etanercepte	4	Sim	
		Infliximabe	1,5	Parcial	Reacção infusional
18	UACAIJ	Infliximabe	4	Sim	Ausente
19	UACI	Infliximabe	18	Sim	Ausente
20	UACI	Infliximabe	18	Parcial	Ausente
21	DMJ	Infliximabe	30	Sim	Ausente
22	DMJ	Infliximabe	12	Parcial	Ausente
		Etanercepte	24	Sim	Ausente
23	DMJ	Infliximabe	18	Parcial	Reacção infusional Infecção (celulite)
24	DMJ	Infliximabe	12	Não	Eritrodermia difusa
		Etanercepte	18	Sim	Infecção (IVAS, Sinusite, Varicela)
25	Blau	Infliximabe	12	Parcial	Reacção infusional Infecção (ITU)
26	Blau	Infliximabe	12	Parcial	Reacção infusional Infecção (celulite)
27	CINCA	Infliximabe	3	Parcial	Reacção infusional Positivização do PPD
28	PR	Infliximabe	5	Sim	Reacção infusional
		Etanercepte	4	Sim	Ausente

(continua na página seguinte)

(continuação do Quadro II)

Pacientes	Doença	Drogas usadas	Tempo de tratamento (meses)	Resposta terapêutica	Efeito adverso
29	PR	Infliximabe	18	Não	Reacção infusional Infecção (ITU, dermatofitose, IVAS)
30	PAM	Infliximabe	27	Sim	Infecção (<i>Herpes zoster</i>)

Legenda: AIJ sist - artrite idiopática juvenil forma sistêmica; AIJ Poli FR neg - artrite idiopática juvenil forma poliarticular fator reumatóide negativo; ARE- artrite relacionada a entesite; AIJ ind - artrite idiopática juvenil indiferenciada; UACI- uveíte anterior crônica idiopática; UACAIJ - uveíte anterior crônica associada à AIJ; DMJ- dermatomiosite juvenil; PR - policondrite recidivante; PAM- poliangiíte microscópica, HAS - hipertensão arterial sistêmica, ITU - infecção do trato urinário, IVAS - infecção de vias aéreas superiores, ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

com o primeiro estudo multicêntrico levaram à aprovação da droga em maiores de 4 anos.¹ Posteriormente, estudos de menores dimensões mostraram a validade de se usar etanercepte também em menores de 4 anos³³ e desde então, crianças de até 6 meses de idade já foram tratadas com etanercepte. Estudos com infliximabe mostraram resultados semelhantes.³⁴ A nossa opção mais freqüente por infliximabe deveu-se a maior facilidade de obtenção desta droga através da Secretaria de Saúde, dos convênios e dos seguros de saúde.

Usamos as drogas anti-TNF α em 30 pacientes com sete diagnósticos diferentes, todos com falhas terapêuticas à medicação convencional. No momento atual, 22 pacientes continuam em tratamento confirmando a eficácia e segurança.

A diversidade de respostas terapêuticas no gru-

po de pacientes com AIJ já era esperada, já que sob esta denominação estão incluídas doenças com diferentes características clínicas, laboratoriais e imunogenéticas. A pior resposta foi observada em alguns pacientes com AIJ sistêmica, demonstrando mais uma vez que neste tipo de AIJ os resultados são limitados.³ Os melhores resultados foram vistos na AIJ poliarticular fator reumatóide negativo. Um dos pacientes com artrite relacionada à entesite teve excelente resposta após as primeiras doses, como tem sido observado em espondiloartropatias de adultos e de crianças.^{15,43} Entretanto, no caso de artrite associada à doença de Crohn, a resposta foi parcial e intervalos mensais das infusões de infliximabe foram necessários para o controle da artrite embora a doença intestinal estivesse controlada.^{14,35} O sucesso terapêutico das drogas

Quadro III. Substituição de Agentes anti-TNF

Paciente	Doença	Substituição	Motivo	Resposta
3	AIJ sistêmica	E $\rightarrow$ I	Falta de fornecimento	Não
4	AIJ sistêmica	I $\rightarrow$ E	Falta de eficácia	Não
7	AIJ sistêmica	E $\rightarrow$ I	Falta de eficácia	Parcial
		I $\rightarrow$ E	Falta de eficácia	Parcial
16	ARE + Colite ulcerativa	E $\rightarrow$ I	Sangramento intestinal	Não avaliada Tempo de uso curto
17	Artrite psoriásica	E $\rightarrow$ I	Falta de fornecimento	Parcial
22	DMJ	I $\rightarrow$ E	Falta de eficácia	Sim
24	DMJ	I $\rightarrow$ E	Falta de eficácia	Sim
28	PR	I $\rightarrow$ E	Reacção infusional	Sim

Legenda: AIJ – artrite idiopática juvenil, DMJ – dermatomiosite juvenil, PR – policondrite recidivante, I – infliximabe, E – etanercepte.

Quadro IV. Reações Infusionais com Infiximabe

Paciente	Tipo de reação	Nº da infusão	Suspensão do tratamento?
3	Taquicardia, dispnéia, rubor facial	10ª	Não - reduzida velocidade de infusão
4	Náuseas, vômitos, HAS, dispnéia, tosse	8ª	Não - reduzida velocidade de infusão
5	Tosse, prurido de orofaringe, taquicardia	3ª	Não - reduzida velocidade de infusão
16	Dispnéia, cianose	2a	Sim - decisão família
17	Exantema	3ª	Sim
23	Tosse, prurido de orofaringe	Todas	Não - reduzida velocidade de infusão
25	Tosse, rubor facial, dispnéia	3ª, 8a, 9a	Não - reduzida velocidade de infusão
26	Náuseas, taquicardia	2a	Não - reduzida velocidade de infusão
27	Urticária, rubor facial	1a	Não - reduzida velocidade de infusão
28	Urticária, angioedema	5a	Sim
29	Náuseas, taquicardia, tosse	Todas	Não - reduzida velocidade de infusão

anti-TNF α em pacientes adultos com psoríase e artrite psoriásica³⁶ também foi observado em nossa única paciente com artrite psoriásica.

Casos graves de uveíte anterior crônica (UAC) que não respondem à medicação tópica e aos imunossuppressores têm sido tratados com anti-TNF α .^{8,11,37} Nossos 3 casos de UAC apresentaram resposta inicial favorável, com remissão dos sintomas, embora um dos pacientes com UAC não associada a AIJ tenha reativado e necessitado de doses mensais de infiximabe.

Manifestações cutâneas e/ou musculares da DMJ podem ser de difícil tratamento e há relatos de sucesso com drogas anti-TNF α em adultos.^{18,19} Dos nossos 4 pacientes refratários à medicação convencional, 2 já não apresentavam fraqueza muscular, mas persistiam com lesões cutâneas extensas. A resposta foi muito boa tanto nos casos de miopatia quanto nos de lesões cutâneas, mas não ocorreu remissão.

A indicação de infiximabe em dois pacientes com Síndrome de Blau teve por base as semelhanças com a doença de Crohn, ambas associadas à mutação do gene NOD2/CARD15.¹⁷ Os dois apresentaram boa resposta inicial da artrite, exantema e uveíte com infiximabe. No entanto, houve recidiva do exantema nos dois pacientes e da artrite e uveíte em um deles, sendo necessárias doses mais frequentes.

Nossa opção de utilizar anti-TNF α na síndrome CINCA foi baseada em um relato de caso que obteve melhora dramática com etanercepte.¹⁶ A resposta da nossa paciente foi parcial já que apresentou melhora da manifestação cutânea e do papiledema, mas não da artropatia.

OTNF induz a síntese de proteinases que degradam a matriz de condrocitos e foi sugerido que drogas anti-TNF α poderiam ter algum tipo de ação terapêutica na PR.³⁹ Na nossa experiência, houve ausência de resposta em uma das pacientes e boa resposta na outra com infiximabe, posteriormente mantida com etanercepte.

A literatura mostra melhora de algumas vasculites sistêmicas tratadas com anti-TNF α : granulomatose de Wegener, arterite de Takayasu, síndrome de Churg Strauss e poliangiite microscópica (PAM).²⁰ A nossa paciente com PAM era córtico-dependente e não respondeu à ciclofosfamida. A resposta ao infiximabe foi excelente, sem retorno dos episódios de hemorragia pulmonar e com redução da dose de esteróides.

As reações durante a infusão de infiximabe ocorreram em cerca de 39% dos pacientes, proporção maior do que a observada em adultos (20%).⁴⁰ A aplicação do etanercepte não foi motivo de queixas.

A tuberculose é a infecção mais temida durante o tratamento com agentes anti-TNF α e por isso tivemos o cuidado de realizar previamente o teste tuberculínico e radiografia de tórax em todos os pacientes como recomenda a SBR. Entretanto, houve um óbito por septicemia secundária à infecção odontogênica, após a primeira infusão de infiximabe. Isto alerta para a necessidade de se manter estreita vigilância e proporcionar tratamento antimicrobiano precoce²⁸ diante de qualquer processo infeccioso durante a terapia com anti-TNF α . Infecções leves como as do trato urinário, das vias aéreas ou da pele foram observadas em 5 pacientes (17,8%) com infiximabe e 2 (20%) com etaner-

cepte mas não se pode precisar, como em adultos, que estas tenham sido mais frequentes por causa da terapia anti-TNF α .⁴¹

Complicações cardíacas têm sido descritas apenas em uma fração de pacientes adultos em uso de anti-TNF α , em crianças com doença de Crohn mas não na AIJ.⁴² O nosso paciente que apresentou quadro súbito de insuficiência cardíaca recebeu diagnóstico de AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo com a idade de 1 ano e diagnóstico de insuficiência aórtica leve diagnosticada por ecocardiograma desde a idade de 2 anos. Com o tratamento da insuficiência cardíaca e a suspensão do anti-TNF α , houve involução do quadro cardíaco.

O uso concomitante de drogas anti-TNF α e imunossupressores em 20 pacientes (15 com ciclosporina A, 3 com azatioprina e 3 com ciclofosfamida) pela gravidade de alguns casos, intolerância ou ineficácia do MTX, não parece ter contribuído com os eventos adversos dos imunobiológicos.

Conclusões

A utilização do infliximabe e do etanercepte foi eficaz em alguns tipos de artrite idiopática juvenil e em outras enfermidades reumáticas resistentes a outras drogas.

Os efeitos adversos foram frequentes, mas na maioria das vezes puderam ser controlados, permitindo a continuidade do tratamento de casos refratários à terapia convencional. A decisão médica de prescrevê-las em casos menos graves deve considerar o alto custo destas medicações assim como a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais graves.

Endereço para correspondência

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira
Av. Sernambetiba 2940, Bl.F 202
Rio de Janeiro – RJ – Brasil
22620-172

Referências

1. Lovell DJ, Gianinni EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342:763-769.
2. Lovell DJ, Gianinni EH, Reiff A, Jones OY et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003; 48:218-26.
3. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003; 48:1093-1101.
4. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63:1638-1644.
5. Wilkinson N, Jackson G, Gardener-Medwi J. Biologic therapies for juvenile arthritis. Arch Dis Child 2003; 88:186-191.
6. Rothman D, Smith K, Kimura Y. Safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in children with JRA less than 4 years of age. Arthritis Rheum 2001; 44(suppl.): S292.
7. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. Arthritis Rheum 2005;52:548-553.
8. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB et al. Tumor necrosis factor (alpha) inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:982-989.
9. Jacob SE, Sergay A, Kerdel FA. Etanercept and psoriasis, from clinical studies to real life. Int J Dermatol 2005;44:688-961.
10. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab (letter). Pediatr Dermatol 2004; 21:87-88.
11. Reiff A, Takei S, Sadeghi S et al. Etanercept therapy in children with treatment resistant uveitis. Arthritis Rheum 2001; 44:1411-1415.
12. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 34:307-311.
13. Kungathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3189-3194.
14. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. J Pediatr 2000; 137:192-196.
15. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. Arthritis Rheum 2005;53:856-863.
16. Federico G, Rigante D, Pugliese AL et al. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. Scand J Rheumatol 2003; 32:312-314.
17. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G et al. Blau syndrome mutation of CARD15/NOD2 in sporadic early onset granulomatous arthritis. J Rheumatol 2005;32:373-375.
18. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment

- of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1233-1236.
19. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50:10-15.
 20. Lamprecht P. TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4:28-34.
 21. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaefferbeke T. Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:629-631.
 22. Mpofu S, Estrach C, Curtis J, Moots RJ. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab (letter). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1117-1118.
 23. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD et al. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:795-800.
 24. Baldassano RN. Surpassing conventional therapies: the role of biologic therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (suppl. 1): S19-26.
 25. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:75-84.
 26. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43: XI-XV.
 27. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1205-1206.
 28. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine* 2005; 84:291-302.
 29. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:393-398.
 30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006; 295:2275-2285.
 31. Boulos H, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:96-100.
 32. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006; 295:2275-2285.
 33. Rothman D, Smith K, Kimura Y. Safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in children with JRA less than 4 years of age. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl.): S292.
 34. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.
 35. Rolin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JK, Bessard G, Bonaz B. Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:917-925.
 36. Mease PJ. Current treatments of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:495-511.
 37. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2079-2080.
 38. Caroli F, Pontillo A, D'Ossualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; Aug 18 [Epub ahead of print].
 39. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaefferbeke T. Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:629-631.
 40. Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307-1314.
 41. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DPM. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1538-1543.
 42. Barbato M, Curione M, Viola F, Versacci P, et al. Cardiac involvement in children with IBD during infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:828-829.
 43. Shirley ML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2103-2108.

CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

MJ Santos,* S Capela,** R Figueira,** P Nero,** A Alves de Matos,** C Silva,*** L Miranda,****
A Barcelos,***** A Marques,** A Teixeira,*** J Branco,** J Canas da Silva,* M Viana de Queiroz**

Resumo

Objectivo: Caracterizar o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) em doentes Portugueses e identificar diferenças na expressão da doença relacionadas com o sexo e etnia.

Material e métodos: Estudo de coorte retrospectivo de doentes com LES seguidos nas consultas de Reumatologia de cinco centros entre 1976 e 2006. Avaliadas características demográficas, manifestações da doença, medicação, comorbilidade e dano acumulado.

Resultados: Foram estudados 544 doentes, 93% do sexo feminino, maioritariamente caucásicos (89%), com uma média de idade à data do diagnóstico de 35 anos. As manifestações clínicas mais frequentes foram músculo-esqueléticas (91%), cutâneo-mucosas (90%) e hematológicas (58%). O atingimento renal e das serosas foi mais comum nos homens, enquanto que a miosite ocorreu mais vezes na raça negra. As alterações imunológicas incluíram a presença de anticorpos anti-nucleares (99%), anti-dsDNA (76%), anti-SSA (33%), anti-SSB (20%), anti-RNP (26%), anti-Sm (22%), anti-cardiolipina (31%) e anticoagulante lúpico (21%). Os anticorpos anti-SSA, anti-RNP e anti-Sm foram significativamente mais prevalentes nos negros. A presença e grau de dano medido pelo SLICC/ACR foi semelhante entre os sexos e etnias. Em análise multivariada a duração da doença e a HTA mostraram uma associação positiva, enquanto que o nível de escolaridade e o uso de antipalúdicos uma associação negativa com a presença de dano.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

**Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, Lisboa

***Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa

****Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

*****Unidade de Reumatologia, Serviço de Medicina Interna do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

Conclusão: Nesta série de doentes portugueses o LES revela características clínicas semelhantes às descritas noutras populações predominantemente caucásicas, mas com uma prevalência de anticorpos anti-RNP e anti-Sm mais elevada. A doença apresenta diferenças nos homens e na raça negra. Algumas características socio-demográficas e clínicas associaram-se ao dano acumulado.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Sexo; Etnia; Autoanticorpos; Epidemiologia.

Abstract

Aims: To characterize systemic lupus erythematosus (SLE) in Portuguese patients and to identify differences in disease expression related to sex and ethnicity.

Patients and methods: Retrospective cohort analysis of patients with SLE followed at five Rheumatology Departments between 1976 and 2006. Demographic data, disease manifestations, medication use, co morbidity and damage scores were recorded.

Results: Five hundred forty four patients were studied, 93% female, 89% Caucasians, with an average age at disease diagnosis of 35 years. The most frequent clinical features were musculoskeletal (91%), cutaneous and mucous membrane (90%) and hematological involvement (58%). Renal disease and serositis occurred more often in males while myositis was more common in black patients. Immunological features included the presence of anti-nuclear antibodies in 99% of the patients, anti-DNA (76%), anti-SSA (33%), anti-SSB (20%), anti-RNP (26%), anti-Sm (22%), anticardiolipine (31%) and lupus anticoagulant (21%). Anti-SSA, anti-RNP and anti-Sm antibodies were significantly more prevalent among black patients. The presence and severity of damage measured by SLICC/ACR was similar between sexes and ethnicities. In multivariate analyses disease duration and the presence of

hypertension showed a positive association, while educational level and antimalarials use were negatively associated with the presence of damage.

Conclusions: In this cohort of Portuguese patients SLE presents clinical features similar to those observed in other predominantly Caucasian populations, albeit a higher prevalence of anti-RNP and anti-Sm antibodies was observed. Some particular features were associated with male sex and African ethnicity. Some socio-demographic and clinical variables were associated with damage accrual.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Gender; Ethnicity; Autoantibodies; Epidemiology.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença pleiomórfica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de auto-anticorpos não específicos de órgão dirigidos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos e da superfície celular.

Existem diferenças na prevalência e no comportamento clínico do LES consoante as áreas geográficas ou os grupos étnicos estudados.¹⁻⁴ Estas diferenças são, com grande probabilidade, resultantes da diversidade genética das populações, mas também de factores ambientais e socio-económicos. O LES é mais frequente nos países do Sul da Europa (Itália e Espanha) e no Norte da Austrália do que nos Estados Unidos ou no Japão.¹ A doença é 5-7 vezes mais prevalente entre os africanos e orientais residentes no Reino Unido comparativamente à população caucásica.¹ Ao sexo, à idade de início e à origem étnica associam-se algumas particularidades clínicas e imunológicas.²⁻⁵

Não são conhecidos dados de incidência ou prevalência do LES em Portugal e os estudos de caracterização clínica da doença são escassos. Com o objectivo de contribuir para um melhor conhecimento do lúpus no nosso país apresentamos os dados demográficos, clínicos e imunológicos de uma população de indivíduos com LES seguidos em consultas de Reumatologia na região da Grande Lisboa e Aveiro. Fazemos também a avaliação do dano existente à data da última avaliação e dos factores a ele associados.

Doentes e métodos

Trata-se de uma análise de coorte retrospectiva que

incluiu todos os doentes que cumpriam os critérios revistos do *American College of Rheumatology* (ACR) para a classificação de LES,⁶ seguidos de forma regular entre 1976 e 2006 nas consultas de Reumatologia dos cinco centros participantes: 3 hospitais de Lisboa (Santa Maria, Egas Moniz e Instituto Português de Reumatologia), Hospital Garcia de Orta, em Almada e Hospital Infante D. Pedro, em Aveiro.

Os dados foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos de acordo com um protocolo previamente elaborado. Sempre que possível, a informação foi confirmada e/ou completada por entrevista directa ou por contacto telefónico. Foram excluídos os doentes com informação insuficiente. Do protocolo de estudo constavam:

- *Dados socio-demográficos:* sexo, etnia, naturalidade, residência, idade de diagnóstico e escolaridade.
- *Manifestações clínicas:* rash malar, rash discóide, fotossensibilidade, úlceras orais e/ou nasofaríngeas, vasculite cutânea, fenómeno de Raynaud, artrite, artralguas, tenossinovite, miosite, pleurisia, pericardite, ascite, pneumonite, miocardite, endocardite de Libman-Sacks, convulsões, psicose, enxaqueca, neuropatia periférica, neuropatia craniana, mielite transversa e trombozes arteriais ou venosas.
- *Alterações laboratoriais:* anemia hemolítica, leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$), linfopenia ($<1.500/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($<100\,000/\text{mm}^3$), elevação da creatinina sérica, redução da *clearance* da creatinina, proteinúria e alterações do sedimento urinário.
- *Alterações imunológicas:* presença de anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm, anti-cardiolipina IgG e IgM (aCl) e anticoagulante lúpico (LAC).
- *Comorbilidade:* factores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidémia), osteoporose e número de eventos cardio e cerebrovasculares.
- *Terapêuticas realizadas, dano acumulado e outros dados*

O início juvenil foi definido como doença diagnosticada antes dos 16 anos e o início tardio depois dos 49 anos. As biopsias renais foram classificadas de acordo com a classificação da nefrite lúpica da Organização Mundial de Saúde de 1982.⁷ A hipertensão arterial (HTA) foi definida como TA $>140/90$ em ≥ 1 determinação e/ou utilização de terapêutica anti-hipertensiva. A diabetes mellitus foi definida como glicémia em jejum >126 mg/dl ou gli-

cémia ocasional >200 mg/dl em ≥ 1 determinação e/ou utilização de terapêutica antidiabética. A obesidade foi definida como $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. A dislipidemia foi definida como colesterol total >200 mg/dl, ou LDL >130 mg/dl, ou HDL <35 mg/dl, ou TG >150 mg/dl e/ou utilização de terapêutica hipolipemiante. A osteoporose foi definida como redução da densidade mineral óssea (em qualquer local de medição) <2,5 DP. A doença cardiovascular foi definida pela presença de enfarte agudo do miocárdio, angina instável com internamento hospitalar ou qualquer procedimento de revascularização do miocárdio. A doença cerebrovascular foi definida pela presença de acidente vascular cerebral, de acidente isquémico transitório com internamento ou de demência multienfarte. O dano foi avaliado usando o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR).⁸

Análise estatística

Os resultados descritivos são apresentados sob a forma de frequências (%), de médias e desvio padrão (DP) ou medianas e amplitudes inter-quartis (IQR). Na comparação entre sexos e etnias usou-se o teste de chi-quadrado, o teste t de Student ou U de Mann-Whitney, conforme apropriado. A comparação entre etnias foi feita entre caucásicos e negros, tendo-se excluído a única doente oriental e os doentes cuja etnia não foi especificada (n=17). Para análise da magnitude da associação entre factores demográficos, clínico-laboratoriais e de terapêutica com a ocorrência de dano calculou-se *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95% por regressão logística. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

População estudada

Foram avaliados 552 doentes com o diagnóstico de LES, sendo que 8 foram excluídos por informação insuficiente. As características dos 544 doentes incluídos neste estudo são apresentadas no Quadro I. Quinhentos e cinco (93%) são do sexo feminino e 39 (7%) do sexo masculino, com uma relação mulheres:homens de 13:1. Há um predomínio de caucásicos (89%). Os doentes de raça negra são maioritariamente oriundos dos países africanos de lín-

gua oficial portuguesa (67%), particularmente de Angola (30%) e Cabo Verde (28%). O início da doença variou entre os 1,6 e os 84 anos, com um pico na 3ª década de vida (Figura 1). Em 75% dos casos o LES foi diagnosticado entre os 16 e os 49 anos. O lúpus de início juvenil foi pouco frequente, verificando-se em apenas 38 doentes (7%) e o de início tardio em 92 doentes (18%). A relação mulheres:homens foi significativamente mais baixa no LES de início juvenil (8,5:1) e de início tardio (9:1), comparativamente à doença iniciada no adulto jovem (15:1), $p=0,01$. Em 80% dos casos a primeira avaliação em consulta de Reumatologia realizou-se nos dois primeiros anos de doença. O período de acompanhamento retrospectivo teve uma duração total de 3.326 anos-pessoa. Trezentos e trinta e nove doentes (62%) continuam actualmente a ser seguidos nestas consultas, 9 faleceram e 196 (36%) foram perdidos para *follow-up*.

Características clínicas

Todos os doentes cumpriam critérios classificativos do ACR para LES cuja prevalência está representada na Figura 2. Para além dos critérios classificativos, os doentes apresentaram outras manifestações que são detalhadas no Quadro II. As manifestações clínicas cumulativas mais frequentes foram músculo-esqueléticas, dermatológicas e hematológicas. O envolvimento renal ocorreu em 201 doentes (37%) e traduziu-se por proteinúria em 172 casos, 39 dos quais com valores nefróticos. A glomerulo-

Quadro I. Características demográficas dos doentes com LES

Sexo	
Feminino (%)	505 (93%)
Masculino (%)	39 (7%)
Etnia	
Caucásicos	483 (89%)
Negros	43 (8%)
Orientais	1
Não especificada	17 (3%)
Escolaridade (mediana [IQR])	9 (4-12)*
Idade de diagnóstico (média±DP)	34,9 ± 15,4*
Duração da doença na 1ª consulta (mediana [IQR])	0,1 (0-1,2)*
Seguimento em consulta (mediana [IQR])	4,6 (1,6-10,5)*

*Valor em anos

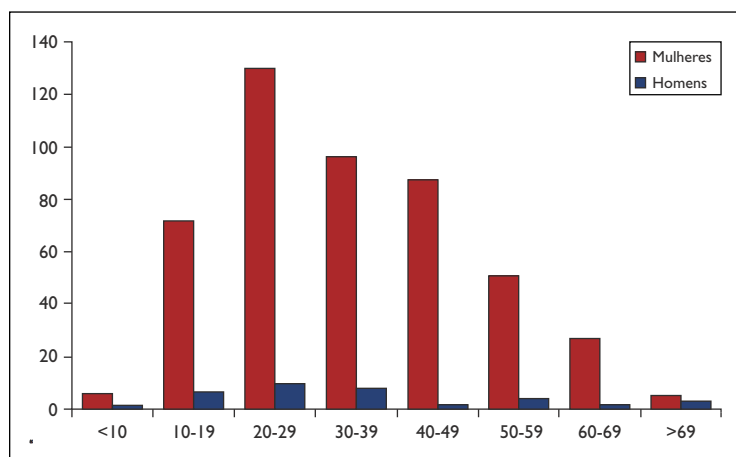


Figura 1. Distribuição da idade de diagnóstico do LES por décadas e por sexo. No eixo do X idade de diagnóstico e no eixo do Y número de casos diagnosticados.

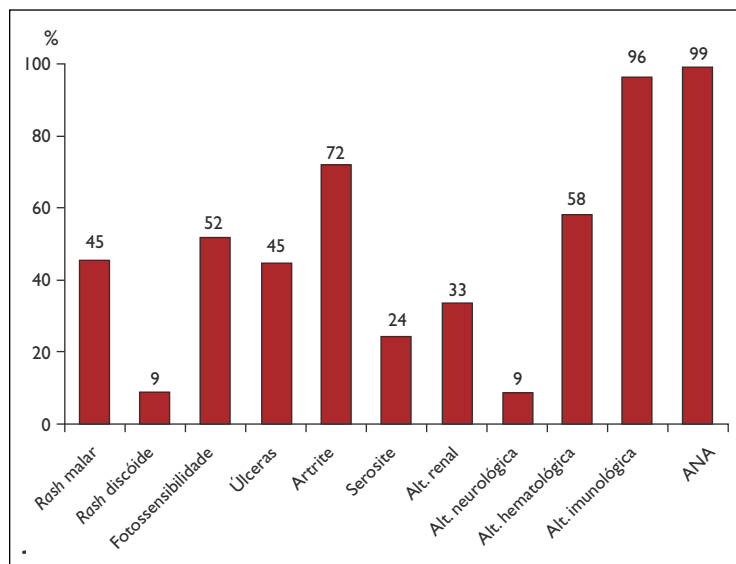


Figura 2. Prevalência dos critérios ACR nos doentes com LES.

nefrite proliferativa difusa foi a alteração histológica mais frequente, encontrada em 30 das 73 biopsias renais cujo resultado esteve disponível (Figura 3). A biopsia renal permitiu ainda documentar situações raras, de que é exemplo a glomerulopatia trombótica associada a anticorpos antifosfolípidos e a amiloidose renal. Nesta série foram documentados fenómenos trombóticos em 18% dos doentes (83/461), sendo que em 8 casos ocorreram trombozes, quer arteriais, quer venosas.

Características imunológicas

Como alguns auto-anticorpos não foram pesqui-

sados em todos os doentes, indicamos o número absoluto de resultados positivos e o número de doentes em que foram determinados. Os anticorpos anti-nucleares foram quase universalmente positivos (99%; 528/535). Títulos elevados de anticorpos anti-dsDNA foram detectados em 76% (364/478) dos doentes. Os anticorpos anti-SSA foram positivos em 33% (114/342), os anti-SSB em 20% (71/360), os anti-RNP em 26% (88/332), os anti-Sm em 22% (77/345), os aCl IgM ou IgG em 31% (109/353) e o LAC em 21% (69/325). Doze por cento dos doentes (55/443) preenchem critérios para Síndrome Antifosfolípida de acordo com a classificação de Sapporo.⁹

Comorbilidade

Os doentes com LES apresentaram frequentemente outras patologias associadas. Um número significativo de doentes sofre de HTA (231/498; 46%), diabetes mellitus (19/449; 4%) ou dislipidémia (123/448; 27%). A existência de osteoporose foi documentada em 22% dos doentes (101/460), a doença cerebrovascular em 8% (37/454) e a doença cardiovascular em 3% (12/445).

Dano

Ao longo da evolução da doença 42% dos doentes apresentaram algum tipo de dano medido pelo SLICC/ACR. A proporção de doentes com valor de SLICC/ACR ≥ 1 foi maior no LES de início juvenil (56%) e de início tardio (58%), comparativamente à doença iniciada nos adultos jovens (41%), mas estas diferenças não são estatisticamente significativas. A relação entre diversas variáveis socio-demográficas e clínicas com a presença de lesões irreversíveis é apresentada no Quadro III. Em análise univariada o nível de escolaridade e o uso de antipalúdicos, quer no passado, quer actualmente, mostraram uma associação inversa com a presença de dano (*odds ratio* 0,34 e 0,49). Pelo contrário, a duração da doença, algumas expressões clínicas do LES (vasculite cutânea, se-

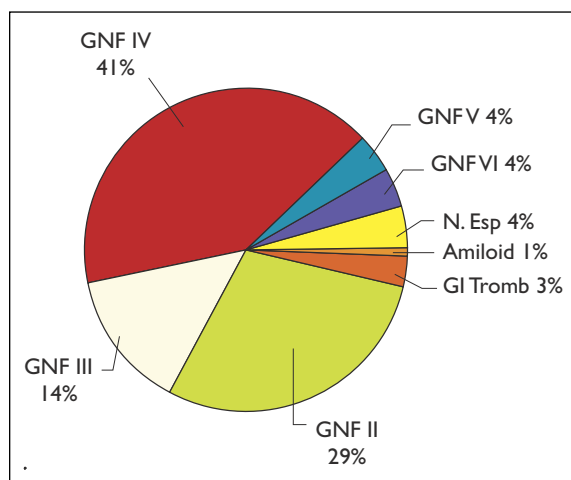


Figura 3. Alterações histológicas encontradas em 73 biópsias renais.

GNF II – glomerulonefrite mesangial; GNF III – glomerulonefrite focal e segmentar; GNF IV – glomerulonefrite proliferativa difusa; GNFV – glomerulonefrite membrano-sa; GNFVI – Glomerulosclerose; N Esp – Glomerulonefrite não especificada; Amiloid – Amiloidose; GI tromb – Glomerulopatia trombótica.

rosite, anemia hemolítica), assim como a existência de hipertensão arterial, dislipidemia e a corticoterapia associaram-se positivamente à presença de dano. Todas as outras variáveis avaliadas, incluindo sexo, raça, idade de início, outras manifestações clínicas e imunológicas do LES não revelaram associação significativa com a presença de dano. Em modelos de análise multivariada a duração da doença, o nível de escolaridade, a HTA e o uso de antipalúdicos mantiveram associação significativa com a existência de dano (SLICC/ACR $\geq$ 1). Nos doentes com anticorpos antifosfolípidos (AFL) positivos a presença de dano foi não só mais frequente como o valor do SLICC/ACR foi significativamente superior quando comparado com os doentes sem AFL (0,892 $\pm$ 1,2 vs 0,641 $\pm$ 0,947; $p=0,03$).

Diferenças relacionadas com o sexo

A idade média de diagnóstico do LES nos homens (34,7 $\pm$ 20,2 anos) foi semelhante às mulheres (34,9 $\pm$ 14,9 anos), mas encontramos algumas diferenças no comportamento clínico da doença entre os sexos (Quadro IV). O lúpus discóide foi mais frequente nos homens (18% vs 8%; $p=0,03$) assim como a serosite (41% vs 24%; $p=0,01$), o envolvimento renal (56% vs 35%; $p=0,01$) e a anemia he-

Quadro II. Manifestações cumulativas do LES

Músculo-esqueléticas	495
(91%)*	
Artrite	392 (72%)
Artralgias	334 (61%)
Miosite	20 (4%)
Necrose avascular	14 (3%)
Cutâneas e das mucosas	489 (90%)
Rash malar	246 (45%)
Fotossensibilidade	281 (52%)
Discóide	47 (9%)
Raynaud	189 (35%)
Vasculite cutânea	97 (18%)
Úlceras orais e/ou nasofaríngeas	243 (45%)
Serosas	137 (25%)
Pericardite	95 (18%)
Pleurisia	65 (12%)
Ascite	5 (1%)
Renais	201 (37%)
Proteinúria	172 (32%)
Hematuria	50 (9%)
Cilindrúria	24 (4%)
Insuficiência renal crónica	36 (7%)
Neuropsiquiátricas	95 (18%)
Convulsões	26 (5%)
Psicose	26 (5%)
Mielite transversa	5 (1%)
Neuropatia periférica	15 (3%)
Neuropatia craniana	2 (0,4%)
Enxaqueca	38 (7%)
Hematológicas	316 (58%)
Anemia hemolítica	71 (13%)
Leucopenia	196 (36%)
Linfopenia	162 (30%)
Trombocitopenia	112 (21%)
Fenómenos trombóticos§	83 (18%)
Tromboses arteriais	45 (10%)
Tromboses venosas	46 (10%)
Pneumonite	16 (3%)
Miocardite	1 (0,2%)

*Número e percentagem de doentes afectados; §informação disponível em 461 doentes; #resultado de ecocardiograma disponível em 465 doentes

molítica autoimune (31% vs 12%; $p=0,001$); pelo contrário, a fotossensibilidade cutânea foi reportada menos vezes (36% vs 53%; $p=0,03$). Não encontramos diferenças no perfil imunológico nem na prevalência de lesões irreversíveis ou no valor

Quadro III. Factores associados à presença de dano (SLICC $\geq$ 1) em análise univariada

	OR (IC 95%)	Valor de p
Idade de início	1,01 (0,96-1,12)	ns
Duração da doença	1,03 (1,01-1,06)§	0,003
Sexo	1,09 (0,12-1,89)	ns
Escolaridade >9 anos	0,34 (0,18-0,62)§	0,0005
Vasculite cutânea	2,19 (1,37-3,51)	0,001
Serosite	1,72 (1,15-2,59)	0,008
Anemia hemolítica	1,85 (1,11-3,12)	0,01
AFL positivos	1,66 (1,07-2,60)	0,02
HTA	2,63 (1,80-3,82)§	<0,0001
Dislipidemia	2,07 (1,34-3,19)	0,001
Corticoterapia actual	2,02 (1,23-3,31)	0,005
Uso de Antipalúdicos	0,49 (0,34-0,70)§	0,0001

§variáveis que mantiveram associação significativa em análise multivariada

médio de SLICC/ACR entre os dois sexos.

Diferenças relacionadas com a etnia

Nos indivíduos de raça negra a idade média de diagnóstico ($31,4 \pm 13$ anos) foi mais baixa do que nos caucásicos ($35,3 \pm 16$ anos), sendo que esta diferença quase atinge a significância estatística ($p=0,05$) (Quadro IV). A fotossensibilidade cutânea foi menos frequente (28% *vs* 53%; $p=0,001$), assim como as úlceras orais (28% *vs* 46%; $p=0,02$) e os fenómenos trombóticos (5% *vs* 20%; $p=0,02$); o contrário sucedeu com a miosite (21% *vs* 2%; $p<0,001$). A prevalência de anticorpos anti-SSA, anti-RNP e anti-Sm foi significativamente mais elevada na raça negra quando comparada com a caucásica: 59% *vs* 38% ($p=0,02$), 62% *vs* 22% ($p<0,001$) e 44% *vs* 18% ($p<0,001$), respectivamente. Não encontramos diferenças significativas na prevalência de lesões irreversíveis ou no valor médio do índice de SLICC/ACR entre caucásicos e negros.

Quadro IV. Diferenças entre os doentes do sexo feminino e masculino e entre raça caucásica e negra

	Mulheres N=505	Homens N=39	Caucásicos N=483	Negros N=43
Idade de diagnóstico	34,9 $\pm$ 14,9	34,6 $\pm$ 20,2	35,3 $\pm$ 16	31,4 $\pm$ 13
Escolaridade	8,8 $\pm$ 4,7	10,2 $\pm$ 5	9,2 $\pm$ 4,7	5,9 $\pm$ 3,9**
Artrite	73%	62%	71%	81%
Miosite	4%	5%	2%	21%§
Rash malar	45%	44%	45%	41%
Fotossensibilidade	53%	36%*	53%	28%§
Rash discóide	8%	18%*	8%	9%
Úlceras orais	45%	36%	46%	28%*
Serosite	24%	41%**	26%	19%
Alt renais	35%	56%**	37%	40%
Alt neuropsiquiátricas	17%	20%	17%	23%
Alt hematológicas	57%	69%	58%	67%
Anemia hemolítica	12%	31%§	13%	14%
Trombocitopenia	20%	23%	20%	26%
Tromboses	19%	11%	20%	5%*
ANA	98%	100%	98%	100%
Anti-DNA	76%	85%	76%	70%
Anti-Sm	21%	16%	18%	44%§
Anti-SSA	38%	24%	38%	59%*
Anti-SSB	24%	22%	18%	32%
Anti-RNP	28%	12%	22%	62%§
AFL	37%	22%	37%	28%
SLICC	0,69 $\pm$ 1,04	0,64 $\pm$ 1,02	0,69 $\pm$ 1,02	0,67 $\pm$ 1,02

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; § $p<0,001$

Discussão

Neste trabalho descrevemos as principais características clínicas e imunológicas do LES num grupo de doentes portugueses seguidos em cinco centros de Reumatologia. Admitindo que a prevalência do lúpus no nosso país é semelhante a outros países da Europa do Sul, então esta coorte poderá representar cerca de 10% dos doentes portugueses com LES. Apesar de quatro dos centros estarem localizados na área da Grande Lisboa, os doentes são originários de todos os distritos, incluindo regiões autónomas dos Açores e da Madeira. Pela sua dimensão, diversidade geográfica e étnica acreditamos que esta amostra é representativa da realidade nacional, no que respeita aos doentes seguidos em consulta hospitalar. Não estão aqui representados os doentes com LES seguidos exclusivamente em consultas de âmbito privado que admitimos poderem apresentar características sócio-demográficas e clínicas distintas. Os doentes de raça negra representam 8% do total da população estudada, são maioritariamente oriundos dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa, em particular de Angola e de Cabo Verde, o que certamente reflecte o número de emigrantes destes países residente em Portugal.¹⁰

O lúpus é uma doença que afecta preferencialmente as mulheres. O predomínio feminino verificou-se em todas as faixas etárias, mas foi mais notório quando a doença se iniciou entre os 16 e os 49 anos. Comparativamente a outras séries do Sul da Europa,^{11,12} a proporção mulheres/homens no nosso estudo é mais elevada, qualquer que seja a idade de início da doença. Não temos uma explicação clara para este facto, mas é possível que o diagnóstico de LES esteja subvalorizado nos homens portugueses.

O diagnóstico foi feito, em média, aos 35 anos, idade superior ao registado noutras séries de doentes europeus e americanos em que o diagnóstico variou entre os 30 e os 33 anos.^{4,13,14} Como este trabalho não avaliou a idade de início dos sintomas, não podemos excluir que esta diferença se deva a um maior atraso no diagnóstico da doença. Constatamos que, comparativamente a anteriores séries de doentes portugueses,^{15,16} encontrámos um maior número de casos de LES diagnosticado em idades mais avançadas, o que pode reflectir apenas um maior alerta para esta doença por parte dos clínicos, pois em 75% dos doentes com LES diagnosticado na 8ª década de vida, esse diagnós-

tico foi efectuado nos últimos 5 anos.

A frequência das principais manifestações clínicas é semelhante ao relatado noutros estudos nacionais¹⁶ e em séries internacionais que envolvem populações predominantemente caucásicas.^{13,17} O envolvimento articular e cutâneo-mucoso foram os mais prevalentes. O fenómeno de Raynaud e a vasculite cutânea foram achados frequentes, ainda que não façam parte dos critérios ACR. Confirmamos a raridade de algumas manifestações clínicas, tais como a mielite transversa, neuropatias, ascite, pneumonite, miocardite ou endocardite lúpica, presentes em menos de 5% dos doentes.¹⁶

Prevalece alguma controvérsia relativamente às diferenças que o lúpus pode apresentar nos doentes do sexo masculino, quer no que respeita às manifestações clínicas, quer no que respeita ao prognóstico. Tal como outros autores não encontrámos diferença na idade de diagnóstico entre os sexos,^{18,19} mas nos homens a serosite, o envolvimento renal, a anemia hemolítica e o lúpus discóide foram mais frequentes. Pelo contrário, a fotossensibilidade foi mais rara. O perfil imunológico e a presença ou grau de dano foi semelhante nos dois sexos. As diferenças aqui encontradas no comportamento clínico do LES entre os dois sexos, estão em concordância com os resultados de um estudo anteriormente publicado e que englobou 20 doentes portugueses do sexo masculino.²⁰ Font *et al* também registaram uma prevalência mais elevada de lesões discóides nos homens, mas um perfil imunológico e um prognóstico semelhante em ambos os sexos.¹⁹ O envolvimento renal mais frequente e menor fotossensibilidade cutânea também foram relatados noutros estudos de lúpus masculino.^{21,22}

Vários trabalhos documentaram diferenças no comportamento clínico do LES e um pior prognóstico nos não caucásicos.²³ O início mais precoce na raça negra, tal como descrito noutras séries,^{2,4} pode dever-se a diferenças genéticas, mas também ao facto destes doentes serem maioritariamente oriundos de comunidades emigrantes, mais jovens do que a população natural de Portugal.¹⁰ Os doentes de raça negra apresentaram mais miosite e menos fotossensibilidade, úlceras orais ou fenómenos trombóticos. No entanto não encontrámos diferenças entre as raças na gravidade da doença medida pelo envolvimento de órgãos *major* ou pelo dano acumulado. Uma das explicações possíveis é que o acesso aos cuidados de saúde e a medicação gratuita foi idêntico para todos

os doentes, o que pode contribuir para um melhor controlo da doença.

Níveis mais elevados de escolaridade, associaram-se de forma independente a menor dano. Este facto, constatado também por outros autores,²⁴ pode dever-se a uma melhor adesão à monitorização e a um melhor cumprimento da terapêutica. A associação inversa entre o uso de antipalúdicos e a presença de dano pode traduzir uma preferência dos clínicos por este fármaco nos doentes menos graves, situação que este estudo não permite avaliar, mas não podemos ignorar o efeito dos APS no controlo de várias manifestações inflamatórias, particularmente cutâneo-articulares, na melhoria do perfil lipídico²⁵ ou na inibição da agregação plaquetária,²⁶ o que *per si* pode reduzir a incidência de algumas complicações tardias.

A existência de patologia concomitante é frequente nos doentes com LES e representa um importante contributo para a morbilidade e mortalidade da doença.^{27,28} A população aqui estudada não foi excepção, mas tendo em consideração a prevalência de factores de risco clássicos para doença vascular, a ocorrência de eventos cardio e cerebrovasculares aparenta ser menos frequente do que classicamente descrito nos doentes norte americanos com LES.^{28,29,30} Apesar de todas as limitações inerentes a este estudo retrospectivo, é pouco provável que estes eventos estejam subestimados, uma vez que se trata de situações clínicas *major*, com necessidade de internamento hospitalar. É possível que se trate de uma diferença real entre os doentes portugueses e os doentes norte americanos com LES, tal como sucede com a doença aterosclerótica sub-clínica,³¹ mas são necessários outros estudos para confirmar estas diferenças.

Conclusão

Nesta série de doentes portugueses, o LES apresenta características clínicas semelhantes às descritas noutras populações predominantemente caucásicas, mas com uma prevalência de anticorpos anti-RNP e anti-Sm mais elevada. A doença vascular aterosclerótica aparenta, no entanto, ser menos frequente do que noutros países. Os doentes do sexo masculino e os não caucásicos apresentam algumas particularidades clínicas e imunológicas, cujo reconhecimento é importante para uma melhor abordagem destes subgrupos. A forte associação entre a HTA e a presença de dano deve ser um

alerta para a necessidade de melhor controlo desta situação nos doentes com LES.

O carácter retrospectivo do estudo, com um tempo de recrutamento de 30 anos, ao longo do qual a abordagem diagnóstica e a intervenção terapêutica sofreram grande evolução, associado a registos não sistematizados limitam algumas conclusões. O seguimento longitudinal desta coorte permitirá no futuro obter informação mais precisa sobre a morbilidade do LES nos doentes portugueses e o contributo de vários factores para o prognóstico desta doença.

Agradecimento

Os autores agradecem a colaboração de todos os reumatologistas dos centros participantes, sem o trabalho dos quais não teria sido possível a realização deste estudo.

Endereço para correspondência

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-915 Almada
E-mail: mjps@netvisao.pt

Referências

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-318.
2. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* 1999;8:197-209.
3. Cervera R and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Lessons from the "EuroLupus Cohort". *Ann Med Interne* 2002;153:530-536.
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2004;83:1-17.
5. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:229-233.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Melvin M, Schwartz MM et al on behalf of the International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the classification of lupus nephritis. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythemato-

- sus Revisited *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250.
8. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
 9. Wilson WA, Gahravi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
 10. http://www.ine.pt/proderv/quadros/mostra_quadro.asp (consultado em Junho 2006)
 11. Lopez P, Mozo L, Gutierrez G, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003;12:860-865.
 12. Voulgari P, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos A. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722-729.
 13. Cervera R, Khamashta M, Font J et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
 14. Pistone M, Wallace D, Nessim S, Metzger A, Klinenberg J. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
 15. Dutschmann L, Ferreira C, Pinto MF, Bordalo e Sá O, Ribeiro M, Nogueira da Costa. O lúpus eritematoso disseminado (a propósito da revisão de 49 casos). *Acta Med Port* 1984;5:263-270.
 16. Santos MJ, Pereira da Silva J, Alves de Matos A, Viana de Queiroz M. Lúpus Eritematoso Sistémico na década de oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. *Boletim da Faculdade de Medicina de Lisboa* 1992;III(5):90-92.
 17. Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz J, Gutiérrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain. Clinical and serologic features. *Medicine* 2006;85:157-168.
 18. Kaufman L, Gomez-Reino J, Heinicke M, Gorevic P. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:189-197.
 19. Font J, Cervera R, Navarro M et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1050-1052.
 20. Santos MJ, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Estudo comparativo do lúpus eritematoso sistémico em doentes do sexo masculino e do sexo feminino. *Acta Reum Port* 1994; 19:5-22.
 21. Miller M, Urowitz M, Gladman D, Killinger D. Systemic lupus in males. *Medicine* 1983;62:327-334
 22. Sthoeger Z, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheum* 1987;5:233-240
 23. Reveille J, Moulds J, Ahn C et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. I. The effects of HLA Class II, C4 and CR1 alleles, socioeconomic factors and ethnicity at disease onset. *Arthritis Rheum* 1998;41:1161-1172.
 24. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999;38:1130-1137.
 25. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-2145.
 26. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518-522.
 27. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley J. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: Classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* 2006;55:74-80.
 28. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:291-302.
 29. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-415.
 30. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20:583-591.
 31. Cravo AR, Camacho R, Cordeiro A et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and relation to cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus (abstract). *Lupus* 2005;14:255.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANTI-ENDOMYSIAL ANTIBODIES

Renato Mitsunori Nisihara,* Thelma L Skare,** Marília Barreto Silva,**
Shirley Ramos da Rosa Utiyama***

Abstract

Background: Several autoimmune diseases may occur in the same patient. Celiac disease (CD) is found in patients with *diabetes mellitus* type-1 and thyroiditis. Few studies have addressed the association between CD and rheumatic disorders such as rheumatoid arthritis (RA).

Objective: To study the prevalence of anti-endomysial antibodies in RA patients.

Methods: The presence of IgA anti-endomysial antibodies (EmA-IgA) was evaluated in 85 RA patients and in 97 healthy controls through indirect immunofluorescence using human umbilical cord as substrate.

Results: None of the RA patients or healthy controls was positive for EmA-IgA.

Conclusion: We could not find an association between RA and anti-endomysial antibodies in the studied population.

Keywords: celiac disease, gluten enteropathy, rheumatoid arthritis, anti-endomysial antibodies

Resumo

Introdução: Doenças auto-imunes podem ocorrer de maneira associada em um mesmo indivíduo. Doença celíaca (DC) com frequência tem sido encontrada em pacientes com *diabetes mellitus* tipo-1 e tireoidites. São raros os relatos de associação entre DC e doenças reumáticas como a artrite reu-

matóide (AR).

Objetivo: Verificar a prevalência de anticorpos anti-endomísio em pacientes com AR.

Material e métodos: Estudou-se a presença de anticorpos anti-endomísio (EmA-IgA) em 85 pacientes com AR e 97 controles sadios, utilizando-se de técnicas de imunofluorescência indireta com cordão umbilical humano como substrato.

Resultados: Nenhum paciente com AR ou indivíduo do grupo controle sadio apresentou positividade para o EmA-IgA.

Conclusão: Não se encontrou associação entre AR e presença de anticorpos anti-endomísio na população avaliada.

Palavras-chave: doença celíaca, enteropatia glúten-induzida, artrite reumatóide, anticorpos anti-endomísio.

Introduction

Systemic or organ specific autoimmune diseases may occur simultaneously in the same person.¹ The attending physician must be alert for these associations, not only to make an early diagnosis but also to understand the overall clinical manifestations.

There is no clear-cut explanation for the associations of autoimmune diseases although it is noted that they may share a common genetic background or an exposure to a common etiological agent.¹

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory articular disease with a particularly high incidence in the small joints of the hands and feet. RA is associated with high co-morbidity and increased mortality.²

Celiac Disease (CD) is an autoimmune disease that affects 0.3 to 0.5% of the general population. This is a chronic inflammatory and immunological mediated intestinal disease, genetically determined, that causes lifelong sensitivity to gluten, a cereal protein found in wheat, rye, barley and oat.³

Serviço de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná

Laboratório de Imunopatologia – Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba – PR

*Aluno Doutorado Medicina Interna – UFPR,

**Profª. Assistentes da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do PR, Curitiba – PR

***Profª Adjunta, Depto. de Patologia Médica, UFPR.

Crypt hyperplasia, villous atrophy and intra epithelial lymphocytic infiltration are the main pathological characteristics of CD.⁴

CD patients frequently develop prolonged diarrhea, abdominal pain and weight loss. Some may present iron or folate deficiency, osteoporosis, chronic fatigue, milk intolerance, dental problems, neuropathy, dementia and failure to thrive. This disease is also associated with infertility, lymphomas and other autoimmune diseases.⁴ Sub clinical forms are quite common; it is not rare that CD patients with minor gastroenterological symptoms are misdiagnosed as having an irritable bowel disease or that the CD diagnosis is only detected after the investigation of iron deficiency anemia or low bone mass (osteoporosis/ osteopenia)⁵.

Serological tests are valuable tools for the diagnosis of CD and may be used in the initial investigation because they are not invasive and have a high sensitivity. They can also be used to monitor treatment. Anti-endomysial (EmA-IgA) antibodies and anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG IgA) are the most commonly used. EmA-IgA antibodies have a specificity and sensitivity greater than 90% for the diagnosis of CD. The titer of these antibodies correlates with the degree of intestinal villous atrophy⁶ and symptom severity.⁷ The combination of serological tests with intestinal biopsy is the «gold standard» for CD diagnosis.⁸

The association between CD and other autoimmune diseases (particularly those that affect endocrine organs) such as type 1 diabetes mellitus (DM) and thyroid autoimmune diseases is common.^{9,10} In Brazil, the association of CD with Type 1 DM is estimated to be 4.8%,¹¹ reaching 21.2% with thyroid autoimmune diseases.¹² Nevertheless, the relationship of CD with systemic autoimmune diseases such as RA is still controversial.

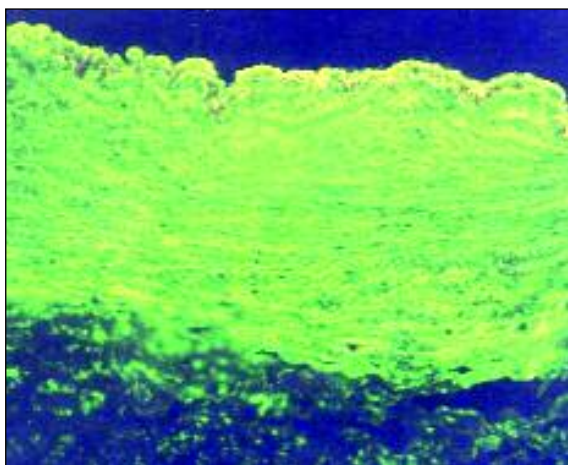
Feighery *et al.* found an 11% prevalence of anti-tTG antibodies in RA patients.¹³ Song *et al.* described an anti-tTG antibodies' prevalence of 6.1% in RF positive sera.¹⁴ Bizzaro *et al.* detected 1% prevalence of anti-tTG antibodies in RA patients.¹⁵ However, the search for antigliadin antibodies in 40 RA patients, performed by Kochbati *et al.*, was completely negative.¹⁶

The aim of this study was to analyze the prevalence of IgA anti-endomysial antibodies in RA patients.

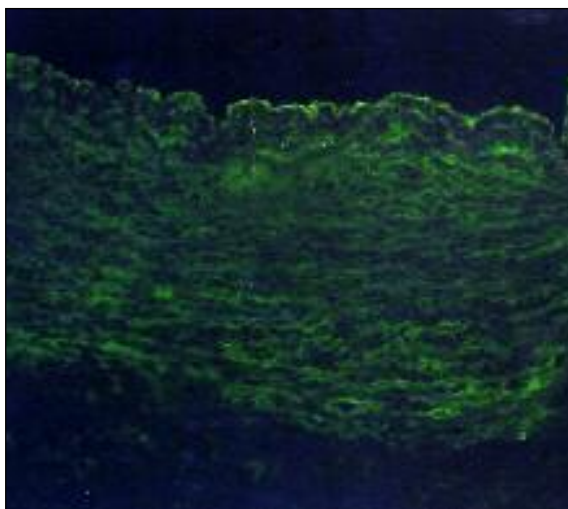
Methods

This study was approved by the local Ethics Research Committee. All patients were recruited from the Rheumatologic Unit of the Hospital Evangélico de Curitiba, Paraná, Brazil and fulfilled the American College of Rheumatology Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis¹⁷.

Patients: Eighty-five RA patients were included between March and October 2005, being 12.9% (11/85) males and 87.1% (74/85) females with a mean age of 47 years (minimum 23 and maximum 71 years). The patients were included in the study consecutively, as they attended the routine follow-



Positive EmA-IgA in cryostatic section of human umbilical cord (400X)



Negative EmA-IgA in cryostatic section of human umbilical cord (400X)

Figure 1. Positive and negative controls used for EmA-IgA determination.

-up. After formal consenting, 3 ml of blood were collected from each subject. Samples were centrifuged and the serum separated, aliquoted and immediately stored at -80° C until the tests were performed.

In this population, 68.3% (58/85) were RF positive. None of the patients had signs or symptoms of malabsorption at the time of inclusion.

Controls: As a control, 97 blood donors from the same geographical region, matched for age and sex, were studied.

EmA-IgA technique: All serum samples were screened for EmA-IgA by indirect immunofluorescence technique using cryostatic cuts of human samples of umbilical chord and anti-IgA fluorescent conjugate (INOVA, San Diego, USA), according to the technique described by Volta *et al*¹⁸. The serum was initially diluted to 1:2.5 with PBS pH 7.2. Positive and negative controls were included in each test battery (Figure 1).

All EmA-IgA positive patients were invited to perform an upper gastrointestinal endoscopy with duodenal biopsy for histological analysis.

Results

The EmA-IgA search was negative in all 85 RA patients tested. None of the controls were positive for EmA-IgA.

Discussion

RA is a common systemic autoimmune inflammatory disease, affecting 1% of the population¹⁹. A sub clinical intestinal mucosa inflammation has been described in 67% of the RA patients. This inflammation has been attributed to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in some cases^{19,20}.

The role of intestinal inflammation in the etio-pathogenesis of RA is not well understood but it is thought that antigens from intestinal microbiota may have an arthritogenic potential²⁰. There are also some isolated reports suggesting that a gluten free diet may reduce joint inflammation and that such improvement is associated with a decrease in the level of antibodies against food antigens²¹.

CD, dermatitis herpetiformis, recurrent mouth ulcers and IgA nephropathy are diseases associated with gluten hypersensitivity. CD has a worldwide distribution with a higher prevalence in Anglo-

-Saxon and Nordic populations²².

It is important to remember that only a minority of patients has the classical and symptomatic form of CD with diarrhea, nausea, vomiting and weight loss. Most of them have minor gastrointestinal complaints such as pain, dyspepsia, flatulence and changes in the intestinal habits. Others are totally asymptomatic from the gastrointestinal point of view^{5,23}.

There are some arguments in favor of a possible association between RA and CD. In fact, both diseases share a Th1 mediated physiopathology²⁴ and patients with RA have frequent gastrointestinal complaints that sometimes are not fully clarified²⁵.

In this study, the investigation of the presence of EmA-IgA antibodies in 85 RA patients failed to show any positive case. Therefore, there was no need for endoscopy and duodenal biopsy in any of them. Although intestinal biopsy is the best test for CD diagnosis, serological markers are extremely useful as screening tools due to their high sensitivity. The sensitivity of anti-tTG-IgA ELISA test and EmA-IgA indirect immunofluorescence is equivalent, although the EmA-IgA indirect immunofluorescent test has a better specificity^{26,27,28}. Kotze *et al.* showed that both tests had a good correlation with results from intestinal biopsy³.

Association between CD and systemic autoimmune diseases has been studied in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), juvenile idiopathic arthritis (JIA) and Sjögren syndrome (SS), among others. Rensch *et al.* studied patients with SLE and found high prevalence of antigliadin antibodies (23.3%) but in the same study the positivity for EmA-IgA antibodies was low and patients had no clinical features of CD, so the presence of antigliadin antibodies was not considered indicative of CD²⁹.

A study of 151 JIA patients with a high number of hypothyroidism cases and autoimmune thyroid disease showed a 6.6% prevalence of CD²³. In SS patients, the prevalence of anti-tTG antibodies was found to be three times more common than in the normal population. Most of these patients had some complaints²⁵.

There are some previous studies analyzing serological markers for CD in RA patients. Feighery *et al.* found anti-tTG antibodies in 11% of the 53 RA patients studied¹³. Bizzaro *et al.*, studying 400 patients with connective tissue disease (SS, SLE, scleroderma and RA), failed to demonstrate increased

Table I. Celiac Disease Antibodies and Rheumatic Diseases

Disease	Antibodies	Postivity	Country	Reference
SLE	Anti-gliadin	23,3%	USA	29
SLE	Anti-tTG- IgA	1%	Italy	15
JIA	EmA-IgA	6,6%	Italy	33
SS	Anti-tTG- IgA	12%	USA	25
SS	Anti-tTG-IgA	0%	Italy	15
Scleroderma	Anti-tTG- IgA	0%	Italy	15
Psoriasis	Anti-gliadin	16%	Sweden	30
Psoriatic arthritis	Anti-gliadin	17,4%	Sweden	31
RA	Anti tTG-IgA	11%	Ireland	13
RA	Anti-tTG- IgA	1%	Italy	15
RA	Anti-gliadin	0%	Tunisia	16
RA	EmA-IgA	0%	Brasil	Nisihara <i>et al.</i>

SLE: Systemic lupus erythematosus; JIA: Juvenile idiopathic arthritis; SS: Sjogrens' syndrome;
RA: Rheumatoid arthritis; Anti-tTG: Anti-transglutaminase tissue antibody;
EmA-IgA: Anti-endomysial antibody.

rates of CD¹⁵. Michalesson *et al* found raised CD auto-antibodies in patients with psoriasis that had showed improvement of skin lesions after being submitted to a gluten free diet³⁰. Lindqvist *et al.* also found a high number of CD autoantibodies in patients with psoriatic arthritis but they didn't evaluate the effects of a gluten free diet on these patients³¹. These results are summarized in Table I. Genetic and geographical background may be responsible for the variability of the results. One should also note that the specificity of the autoantibodies used in these studies is different. Anti-gliadin antibodies and anti-tTG antibodies can be positive in other diseases such as autoimmune hepatitis and inflammatory bowel diseases³².

In the present study no association could be found between adult RA and anti EmA –IgA antibodies. The authors conclude that a routine search for CD in RA patients is not necessary except in cases where the clinical suspicion of CD is high.

Correspondence to:

Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
80310-420- Curitiba - PR- fone 041-3274 1659
E mail: tskare@onda.com.br

References

1. Paekman M, Vergani D. Os antígenos leucocitários humanos. In Paekman M, Vergani D (eds). *Imunologia básica e clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999: p.50-63.
2. Criscione LG, St. Clair EW. Tumor necrosis factor-alfa

antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:204-211.

3. Kotze LMS. Doença Celíaca. In: Coelho JCU (ed) *Aparelho Digestivo Clínica e Cirurgia*. 3. Ed. São-Paulo: Atheneu, 2005. p. 703-724.
4. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362: 383-391.
5. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006; 5: 24.
6. Tursi A, Bradimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in sub-clinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1507-1510.
7. Bai J. Celiac Disease. *World Gastroenterol News* 2005; 10:1-8.
8. Melo FM, Cavalcanti MM, Santos SB, Lopes AF, Oliveira FA. Associação entre marcadores sorológicos de doença celíaca e das doenças auto-imunes da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:542-547.
9. Collin P, Maki M. Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:769-775.
10. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006; 25:340-345.
11. Baptista MI, Koda YK, Nisihara RM, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:621-624.
12. da Silva Kotze LM, Nisihara RM, da Rosa Utiyama SRR, Piovezan GC, Kotze LR. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 33-36.

13. Feighery L, Collins C, Feighery C et al. Anti-transglutaminase antibodies and the serological diagnosis of coeliac disease. *Br J Biomed Sci* 2003; 60:14-18.
14. Song KS, Choi JR. Tissue transglutaminase autoantibodies in patients with IgM rheumatoid factor. *Yonsei Med J* 2004; 45:960-963.
15. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48:2360-2365.
16. Kochbati S, Boussema F, Kilani A et al. Antigliadin antibodies in rheumatoid arthritis. *Tunis Med* 2002; 80:65-69.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
18. Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1902-1905.
19. Nissinen R, Leirisalo-Repo M, Nieminen AM et al. Immune activation in the small intestine in patients with rheumatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1327-1330.
20. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 807-811.
21. Hafström I, Ringertz B, Spanberg A et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1175-1179.
22. Kotze LMS, Barbieri D. Doença celíaca. In: Kotze, LMS e Barbieri D, Afecções gastrointestinais da criança e do adolescente. 1a. Edição, Rio de Janeiro: Revinter, 2003, p. 189-208.
23. Morris MA, Yiannakou JY, King AL et al. Coeliac disease and Down syndrome: associations not due to genetic linkage on chromosome 21. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:177-180.
24. Kero J, Gissler M, Hemmini E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:781-783.
25. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2003; 30: 2163-2169.
26. Levine A, Bujanover Y, Reif S et al. Comparison of assays for anti-endomysial and anti-transglutaminase antibodies for diagnosis of pediatric celiac disease. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:122-125.
27. Koop I, Ilchmann R, Izzi L. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:2009-2014.
28. Utiyama SR, Kotze LM, Nishihara RM, Camargo VF. Correlação dos anticorpos anti endomísio e anti transglutaminase com a doença celíaca. *Rev Bras Análises Clínicas* 2002;34:39-45.
29. Rensch MJ, Szykowski R, Shaffer RT et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1113-1115.
30. Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 2000; 142:44-51.
31. Lindqvist U, Rudsander A, Boström A et al. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2002; 41:31-37.
32. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, Virgillis S. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:31-34.
33. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 517-520.

SÍNDROME DE HAJDU-CHENEY: A PROPÓSITO DE UM CASO DE ACROOSTEÓLISE

I. Cunha,* M.J. Saavedra,* M.Alexandre Oliveira,** M.J. Salvador,** A. Malcata***

Resumo

A acroosteólise é uma situação clínica pouco frequente, caracterizada por reabsorção das extremidades ósseas. Pode surgir no contexto de diversas patologias ou ser idiopática.

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 47 anos, com antecedentes de acroosteólise dos dedos das mãos e dos pés, desde a infância, amaurose congénita unilateral, perda prematura da dentição e mal perfurante plantar. A exuberância e raridade das alterações encontradas, neste caso concreto, sem uma patologia subjacente identificada, remetem-nos para uma situação de acroosteólise idiopática, tendo-se estabelecido o diagnóstico de síndrome de Hajdu-Cheney. Trata-se de uma doença rara com transmissão autossómica dominante, estando descritos casos isolados resultantes de mutações de novo. A propósito deste caso os autores fazem uma discussão do diagnóstico diferencial da acroosteólise e a descrição das características desta síndrome rara.

Palavras-Chave: Acroosteólise; Síndrome de Hajdu-Cheney; Amaurose congénita; Mal perfurante plantar.

Abstract

Acroosteolysis is a rare clinical manifestation characterized by bone resorption of the terminal phalanges. It can occur in association with a variety of systemic diseases or be idiopathic.

The authors describe a case of a 47-year-old wo-

man with acroosteolysis of distal phalanges since childhood, congenital amaurosis, premature loss of teeth and *mal perforans*. Because of the rare and exuberant manifestations found, with no etiological cause identified, the authors diagnosed Hajdu-Cheney Syndrome.

Hajdu-Cheney is a rare, autosomal dominant disorder, with sporadic cases, apparently representing new mutations. Based on this case the authors review the differential diagnosis of acroosteolysis and the clinical manifestations of the Hajdu-Cheney syndrome.

Keywords: Acroosteolysis; Hajdu-Cheney Syndrome; Congenital Amaurosis; *Mal Perforans*.

Introdução

A acroosteólise (AO) é um processo de reabsorção das extremidades ósseas. Sendo uma situação rara, pode surgir no contexto de múltiplas patologias (AO secundária), ou fazer parte de síndromes raras (AO primária ou idiopática). A síndrome de Hajdu-Cheney (SHC) enquadra-se no grupo das acroosteólises primárias e caracteriza-se por osteólise das falanges distais, associada a anomalias do esqueleto, malformações dentárias, baixa estatura e fácies característico.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 47 anos de idade, raça branca, trabalhadora rural, observada por artralhas das articulações das mãos e pés, de ritmo predominantemente mecânico, associadas a parestesias das mãos de predomínio nocturno e lombalgia mecânica. Dos antecedentes pessoais salientava-se amaurose congénita à esquerda, reabsorção das falanges distais dos dedos das mãos e pés, desde os 5 anos de idade, perda prematura da dentição e mal perfurante plantar à esquerda, que tinha

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

***Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

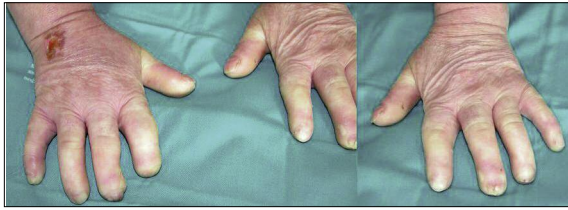


Figura 1. Acroosteólise dos dedos das mãos.



Figura 2. Acroosteólise dos dedos dos pés e ausência do 5º dedo esquerdo



Figura 3. Cabelo áspero e sobrancelhas espessas, nariz de base alargada, amaurose à esquerda e micrognatismo ligeiro.

surgido aos 42 anos de idade (Figuras 1 e 2). Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

No exame objectivo apresentava elevação da tensão arterial (160/90 mm Hg), baixa estatura (1,47m), proporcionada, cabelo áspero e sobrancelhas espessas, nariz de base alargada, amaurose à esquerda e micrognatismo ligeiro (Figura 3).

Apresentava ainda hiperhidrose palmar e plantar. A auscultação cardíaca, pulmonar e o exame abdominal não tinham alterações. No exame osteoarticular apresentava encurtamento dos dedos das mãos e dos pés e ausência do 5º dedo do pé esquerdo. Apresentava também escoliose lombar estrutural.



Figuras 4 e 5. Radiografia antero-posterior das mãos e pés - Acroosteólise das falanges distais das mãos; lesão em «lápiz-taça» da 1ª interfalângica do pé direito, alterações degenerativas do tarso esquerdo e acroosteólise das falanges distais dos pés.

Dos exames complementares efectuados destacamos a normalidade do hemograma, bioquímica e urina tipo II; velocidade de sedimentação de 37 mm/1ªh e proteína C reactiva de 0,5 mg/dl. O estudo do metabolismo fosfo-cálcico, enzima de conversão da angiotensina sérica e adenosina deaminase foram normais. Os anticorpos antinucleares negativos, e a radiografia do tórax e do crânio não revelaram alterações. As radiografias osteoarticulares permitiram identificar acroosteólise das falan-



Figura 6. Radiografia antero-posterior dos ossos das pernas – Periostose e curvatura da tíbia direita.

ges distais das mãos, lesão em «lápiz-taça» da 1ª articulação interfalângica do pé direito, alterações degenerativas exuberantes do tarso esquerdo e acroosteólise das falanges distais dos pés (Figuras 4 e 5), periostose dos ossos da perna com curvatura da tíbia direita (Figura 6), escoliose da coluna lombar.

O electromiograma excluiu compressão do nervo mediano e polineuropatia a nível dos membros inferiores. A ecografia abdominal e renal realizada não revelou alterações. Foi também realizada osteodensitometria que não revelou osteoporose (Score T, no colo do fémur, -2,15 e +0,66 na coluna lombar). A TAC do pé esquerdo permitiu identificar múltiplas lesões líticas, sem halo esclerótico, da extremidade proximal dos metatarsos e ossos do tarso, com diminuição da entrelinha articular (Figura 7).

Discussão

A acroosteólise é uma situação clínica pouco frequente, caracterizada por reabsorção óssea das extremidades dos membros. A sua etiopatogenia não

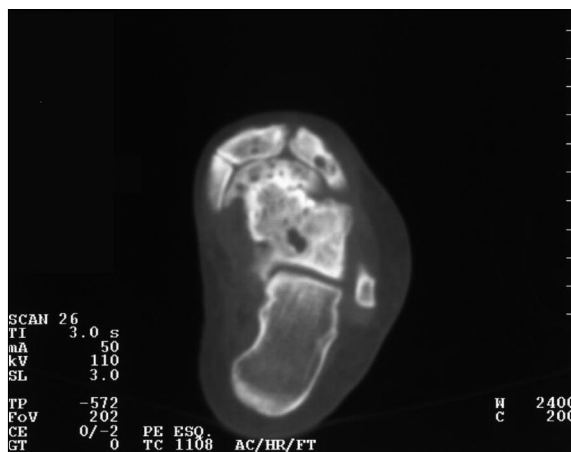


Figura 7. TAC pé esquerdo – Múltiplas lesões líticas, sem halo esclerótico, na extremidade proximal dos metatarsos e ossos do tarso.

está completamente esclarecida. Pode surgir no contexto de diversas patologias, nomeadamente doenças reumáticas, ser familiar ou ser idiopática, fazendo parte de várias síndromes raras, nomeadamente a Síndrome de Hajdu-Cheney.

As formas secundárias surgem associadas a doenças do tecido conjuntivo, doenças metabólicas, doenças cutâneas, neuropatias autonómicas, doenças granulomatosas, traumatismos, doença vascular oclusiva, exposição crónica a monómeros de cloreto de vinilo, neoplasias e infecções¹ (Quadro I).

As formas secundárias podem ser estabilizadas com tratamento médico direccionado à causa subjacente.

As acroosteólises idiopáticas são doenças raras, de etiologia desconhecida, caracterizadas pela reabsorção progressiva dos ossos das mãos e pés. O processo inicia-se em idades precoces, sem factor desencadeante aparente, e pára, também espontaneamente, alguns anos mais tarde.² Deste fenómeno resultam deformações graves e incapacidade funcional mais ou menos marcada. Algumas formas enquadram-se em síndromes malformativas, mais ou menos complexas, e a sua gravidade relaciona-se com alterações neurossensoriais e/ou nefropatia. Não existem critérios biológicos ou histológicos característicos.

Classificam-se segundo o envolvimento ósseo: multicêntrico; apenas das falanges distais; diáfises e metáfises; e outras síndromes, com características específicas.^{3,4} (Quadro II).

Diferenciam-se pelo modo de transmissão, a

Quadro I. Etiologias da Acroosteólise secundária

Neuropatias Autónomas	Seringomielia, Algoneurodistrofia, <i>Tabes dorsalis</i> , Doença de Hansen
Doenças do Tecido Conjuntivo	Esclerose Sistémica, Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática, S. Reiter, DMTC
Doenças cutâneas	Psoríase, Epidermólise bulhosa
Doenças Metabólicas	Gota, Hiperparatiroidismo, Diabetes <i>mellitus</i>
Traumatismo	Frio, electricidade, fracturas de stress
Doença Vascular	Doença Oclusiva; exposição crónica a monómeros de cloreto de vinilo
Neoplasias	Metastização do carcinoma do pulmão, Linfoma, Síndrome de Sézary
Outras	Sarcoidose, Reticulohistiocitose multicêntrica, Tuberculose osteo-articular, etc.

idade de início das manifestações, a topografia do envolvimento articular, a associação a outras lesões, e a evolução, que pode ser muito variável.³

As AOI são um diagnóstico de exclusão, sendo mandatório eliminar outras etiologias possivelmente implicadas.

O tratamento destas situações é sintomático e baseia-se na utilização de analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides, ortóteses e realização de exercícios de fortalecimento muscular. Sugere-se vigilância clínica, radiológica e biológica. Os corticosteróides não evitam a progressão da doença.⁵ No final do crescimento deve ser feita uma avaliação funcional global do doente e ponderadas intervenções terapêuticas. As artroplastias ou artrodeses são soluções lógicas, mas com resultados variáveis, tendo em conta o processo lítico subjacente.² De uma forma geral, o envolvimento renal, por possível evolução para insuficiência renal terminal é determinante do prognóstico, devendo ser despistado e orientado precocemente.³ Rins poliquísticos, hipertensão arterial, hipoplasia renal, glomerulonefrite e refluxo vesico-ureteral podem ser encontrados.

A doente aqui descrita apresentava lesões de osteólise da extremidade dos dedos das mãos, pés e tarso esquerdo, com início por volta dos 5-6 anos de idade e que tinham progredido até aos 14-15

Quadro II. Classificação das Osteólises Idiopáticas segundo a Classificação Nosológica Internacional das Doenças Ósseas Constitucionais de 1997.⁴

Classificação	Transmissão	Idade de Início
Multicêntrica – mãos e pés		
Carpo e Tarso, com/sem nefropatia	AD, AR, Esporádica	1-6 anos
Síndrome Winchester	AR	
Síndrome Torg	AR	
Falanges Distais		
Síndrome Hajdu-Cheney	AD, Esporádica	10-20 anos
Síndrome Mandíbulo-Acral	AR	10-20 anos
Acroosteólise de Shinz	AR, AD	10-20 anos
Diáfises e Metáfises		
Osteólise Expansiva Familiar	AD	
Fibromatose Hialina Juvenil	AD	
Doença de Faber		Infância
Acroosteólise Neurogénica	AD, AR, Esporádica	
Acroosteólise de Joseph		Infância
Osteólise Maciça (Doença de Gorham)		Jovem adulto
Síndrome de Werner	AR	Adolescente/ Jovem adulto
Outras		

AD: autossómica dominante; AR: autossómica recessiva.

Quadro III. Síndrome de Hajdu-Cheney – Critérios de Inclusão⁸

Manifestações		
1. Acroosteólise	6. Face rude	
2. Ossos vormianos ou manutenção das suturas cranianas	7. Cabelo áspero	
3. Platibasia	8. Achatamento do andar médio da face	
4. Perda prematura da dentição	9. Baixa estatura (< percentile 5)	
5. Micrognatia	10. História familiar positiva	
Adultos		
Nº 1 + três manifestações do Nº 2 ao Nº 9	Nº 1 + Nº 10	Nº 10 + duas manifestações do Nº 2 ao Nº 9
Crianças		
Quatro manifestações do Nº 1 ao Nº 9	Nº 10 + duas manifestações	

anos. Adicionalmente apresentava baixa estatura proporcional, micrognatia e fácies rude, voz nasalizada e tibia direita arqueada. Nos seus antecedentes destacamos amaurose congénita unilateral; cataratas; perda prematura da dentição; mal perfurante plantar e hipertensão arterial.

Foram excluídas causas secundárias associadas. De acordo com a localização das alterações ósseas descritas, bem como das características deste caso, pudemos enquadrar a doente no grupo das osteólises idiopáticas, com envolvimento das falanges distais.

A Síndrome de Hajdu-Cheney é uma doença congénita muito rara, descrita pela primeira vez por Hajdu e Kauntze⁶ em 1948 e, mais tarde, por Cheney.⁷ Caracteriza-se por displasias ósseas, incluindo acroosteólise das falanges distais, alterações crânio-faciais típicas (nariz de base alargada, cabelo e sobrancelhas espessos, micrognatia, ossos vormianos, manutenção das suturas cranianas abertas, depressão da fontanela anterior, dolicocefalia, platibasia, invaginação basilar e alargamento da sela turca), osteopenia, anomalias da coluna vertebral e ossos longos, e baixa estatura proporcional. A sua transmissão é autossómica dominante mas alguns casos são esporádicos, traduzindo mutações de novo. O defeito genético e a patogénese da síndrome são desconhecidos. Cheney colocou a hipótese de que alterações vasculares isquémicas poderiam estar na origem desta síndrome. Já Iwaya, em 1979, sugere que uma disfunção osteoblástica poderia ser a alteração subjacente.

Estão relatados poucos casos na literatura, alguns com características singulares, como por exemplo neuropatia periférica e défice da hormona de crescimento, doença cardíaca congénita, he-

pato-esplenomegália e fenda palatina. A maioria dos indivíduos tem um coeficiente intelectual normal.

Em 2001, Brenan e Pauli⁸ apresentaram uma revisão dos 57 casos descritos até então, propondo critérios de inclusão para o SHC (Quadro III).

De acordo com estes autores deve considerar-se portador de SHC um adulto que apresente uma das três combinações seguintes: Acroosteólise mais três das restantes manifestações descritas; História familiar de SHC mais duas das características, excluindo acroosteólise; Acroosteólise e história familiar positiva.

No caso das crianças, considera-se SHC se apresentar quatro das alterações descritas ou história familiar positiva associada a duas das manifestações.

Assim, e de acordo com os critérios de inclusão acima apresentados, o número e a gravidade das manifestações clínicas é muito variável, o que conduz a expressões fenotípicas igualmente muito variáveis. As características físicas e os problemas clínicos variam ao longo da vida e, frequentemente, progridem com a idade.

Em mais de metade dos indivíduos afectados surge baixa estatura, micrognatia, dentição anormal, hipermobilidade articular, ossos vormianos, manutenção das suturas cranianas abertas, platibasia, clivo anormal e osteopenia. Frequentemente ocorrem alterações faciais, durante a infância, tornando-a mais rude.

A doente aqui descrita reunia critérios bastantes para a SHC: acroosteólise, perda prematura da dentição, micrognatia, face rude, cabelo áspero e baixa estatura proporcionada. Adicionalmente tinha a voz nasalizada, cataratas, hipertensão arterial,

escoliose, osteólise do tarso e curvatura da tíbia, manifestações não incluídas nestes critérios, mas já descritas na literatura, em associação à SHC.

Tinha ainda amaurose congénita e mal perfurante plantar, alterações raras, não relatadas em associação à SHC.

Por outro lado, não apresenta malformações cranianas, comuns nesta doença, como a presença de ossos vormianos, persistência das suturas cranianas ou platibasia.

Os autores deixam em aberto a possibilidade de estarem perante uma variante da SHC ou mesmo perante uma nova síndrome.

Endereço para correspondência:

Inês Cunha
Praceta Mota Pinto
Hospitais da Universidade de Coimbra
Coimbra –Portugal
Telef: 239 400 439
E-mail: mariainescunha@gmail.com

Referências

1. Kemp SS, Dalinka MK, Schumacher R. Acro-osteolysis. Etiologic and Radiological Considerations. *Jama* 1986; 255:2058-2061.
2. Naranjo A, Muniain MA, Martín J, Vázquez J, Núñez. Primary idiopathic osteolysis: description of a family. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1074-1078.
3. Fikry T, Lamine A, Essadki B, Dkhissi M, Zryouil B. L'acro-ostéolyse idiopathique - a propos d'un cas à début carpo-tarsien. *Revue Chirurgie Orthopédique* 1993; 79:309-312.
4. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone. Osteochondrodysplasias. <http://www.csmc.edu/pdf/InternationalNosologyandCla.pdf>
5. Addor MC, Pescia G, Egloff D, Queloz J. Osteolyse multicentrique héréditaire. *J Genet Hum* 1986; 34:293-303.
6. Hajdu N, Kauntze R. Cranio-skeletal dysplasia. *Br J Radiol* 1948; 21:42-48.
7. Cheney WD. Acro-osteolysis. *Am J Roentgenol* 1965; 94:595-607.
8. Brennan AM, Pauli RM. Hajdu-Cheney Syndrome: Evolution of Phenotype and Clinical Problems. *American Journal of Medical Genetics* 2001; 100:292-310.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI E TROMBOCITOPENIA GRAVE EM DOENTE COM LÚPUS ERMATEMATOSO SISTÊMICO E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SECUNDÁRIA

Cátia Duarte,* Maura Couto,* Luís Inês,** Armando Malcata***

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática auto-imune multissistémica com prognóstico variável. A associação a Síndrome Antifosfolípido (SAF), que ocorre em cerca de 36% dos doentes, condiciona problemas adicionais no tratamento e monitorização destes doentes.

Os autores apresentam o caso clínico de uma jovem com LES e SAF que se apresenta com Síndrome de Budd-Chiari e trombocitopenia grave. A doente em discussão apresentava um evento trombótico muito grave e simultaneamente um risco hemorrágico, decorrente de trombocitopenia grave. O controlo a longo prazo da trombocitopenia foi obtido com micofenolato mofetil e a profilaxia de novos eventos trombóticos obriga a anticoagulação crónica.

Palavras-Chave: Síndrome de Budd-Chiari; Lúpus Eritematoso Sistémico; Síndrome Antifosfolípido; Trombocitopenia; Micofenolato Mofetil.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a rheumatic autoimmune disease characterized by multisystemic involvement with a variable prognosis. The association with Antiphospholipid Syndrome (APS) occurs in about 36% of the patients, raising additional problems with treatment and monitoring of these patients.

*Interno Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, responsável pela consulta de Lúpus Eritematoso Sistémico

***Director de Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

The authors report a clinical case of a girl with SLE and APS who presented Budd-Chiari Syndrome and severe thrombocytopenia. The patient had severe thrombotic event and simultaneously a high hemorrhagic risk due to thrombocytopenia. Long-term resolution of thrombocytopenia was achieved with mycophenolate mofetil. Long-term anticoagulation for thrombosis prophylaxis is required.

Keywords: Budd-Chiari Syndrome; Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid Syndrome; Thrombocytopenia; Mycophenolate Mofetil.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática autoimune multissistémica com manifestações potencialmente graves, por vezes de difícil abordagem. A associação a Síndrome Antifosfolípido (SAF), que ocorre em cerca de 36% dos doentes, condiciona problemas adicionais no tratamento e monitorização destes doentes.¹

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 18 anos, raça branca, solteira, estudante, natural e residente em Aveiro. Iniciou quadro de instalação insidiosa caracterizado por dor e distensão abdominais, icterícia progressiva e febre alta. Ao 7º dia, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro). Na avaliação analítica aí efectuada, identificou-se anemia, trombocitopenia, prolongamento do Tempo de Cefalina-Caulino (TCC) e elevação das enzimas de citólise hepática (TGO e TGP). Foi transfundida com 2 unidades de glóbulos vermelhos e 2 unidades de plasma fresco, por hipótese de défice da coagulação com hemoperitoneu. Foi tam-

bém medicada com Imipenem. Ao 10º dia, a doente foi transferida para o SU dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Da avaliação à entrada, destaca-se icterícia cutâneo-mucosa e um abdómen globoso, pouco depressível, com ascite, sem organomegalias palpáveis e sem sinais de irritação peritoneal, anemia normocrômica normocítica (hemoglobina: 10,3 g/dl, VGM 96,4 fl, CHCM: 34,6 g/dl), trombocitopenia marcada (plaquetas: $22 \times 10^9/L$), disfunção hepática (bilirrubina total: 10,2 mg/dl (0,3-1mg/dl); bilirrubina directa: 3,9 mg/dl (0-0,3 mg/dl), TGO: 97 U/L (10-42 U/L), TGP: 67 U/L (7-35 U/L), taxa de protrombina: 49% (70-120%)), GGT e Fosfatase alcalina normais e Proteína C Reactiva 10,2 mg/dl (<0,5 mg/dl). A ecografia abdominal mostrou hepatomegalia heterogênea com hipertensão portal, esplenomegalia e ascite moderadas, veia porta com velocidade de fluxo muito baixa.

Da consulta do processo clínico da doente apurou-se que teve um internamento 1 mês antes no Serviço de Hematologia, por menorragias e trombocitopenia (plaquetas de $27 \times 10^9/L$) que foi controlada com prednisolona 1mg/kg/dia. Desde então seguida no mesmo serviço por trombocitopenia ($26-46 \times 10^9/L$) de causa «indeterminada» e medicada com prednisolona em dose decrescente, encontrando-se à data do episódio actual a tomar 30 mg id. Nesse episódio inicial apresentou pancitopenia com reticulocitose, teste de Coombs directo positivo e biopsia óssea com medula hiperreactiva. Verificou-se também hiperbilirrubinémia indirecta e VS persistentemente elevada (80–100 mm/1ª hora), C3 e C4 diminuídos, prolongamento do TCC, anticoagulante lúpico positivo e anticorpos anticardiolipina negativos. A pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) foi positiva com padrão homogêneo e identificação de anticorpos anti ds-DNA (10,09 IU/ml), anti-SSA e anti-histonas.

A doente foi internada no Serviço de Reumatologia com diagnóstico operacional de LES e SAF secundária com trombose portal e trombocitopenia grave. Foi ainda considerada a hipótese de infecção associada. A doente manteve a antibioterapia, tendo sido prescrita enoxaparina em doses terapêuticas, 1 mg/kg/dia de prednisolona (50 mg/dia) e 25 mg de espirono-

lactona. Foi efectuada paracentese, cujo líquido colhido revelou características de transudato. O *ecodoppler* abdominal demonstrou aumento do lobo caudado, com veia porta e artéria hepática permeáveis e veias supra-hepática média e direita sem fluxos e *shunts* veno-venosos. Foi realizada angiografia com tentativa de biópsia hepática transjugular, impossibilitada pela existência de estenose de cerca de 80% do diâmetro da veia cava inferior (VCI). Estabeleceu-se o diagnóstico de Síndrome de Budd-Chiari subaguda.

A enoxaparina foi substituída por varfarina com alvo de INR≈3. A doente foi avaliada com colaboração da equipa médica de transplante hepático, tendo em vista a possível necessidade de transplante a curto/médio prazo. Contudo, verificou-se melhoria progressiva da função hepática (Figura 1) e da drenagem venosa hepática. O antibiótico foi suspenso após informação de negatividade de todas as culturas efectuadas.

A trombocitopenia não reverteu com 1 mg/kg/dia de prednisolona, pelo que a dose foi aumentada para 1,4 mg/kg/dia, com boa resposta (Figura 2). Contudo, sob esta dose elevada, a doente desenvolveu de forma rápida e pronunciada síndrome de Cushing iatrogénica, com fâcies em lua cheia, hirsutismo e acne. Verificou-se descida rápida dos valores de plaquetas com as tentativas de diminuição desta dose máxima. Foi feito um ciclo de 5 dias de imunoglobulina endovenosa (400 mg/kg/dia) iniciado no dia 19 de internamento e sem efeito aparente (Figura 2). Face à corticodependência da trombocitopenia e aos efeitos adversos, foi introduzido micofenolato mofetil (MMF)

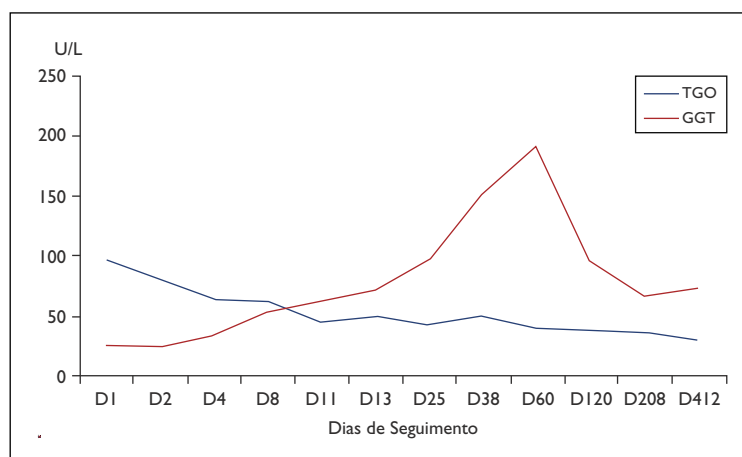


Figura 1. Evolução da função hepática

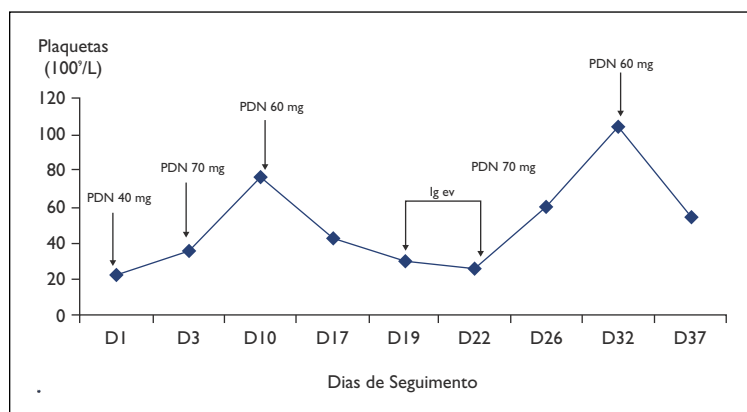


Figura 2. Evolução da contagem das plaquetas antes da introdução de MMF
Legenda: PDN-prednisolona oral; Ig EV- imunoglobulina humana endovenosa

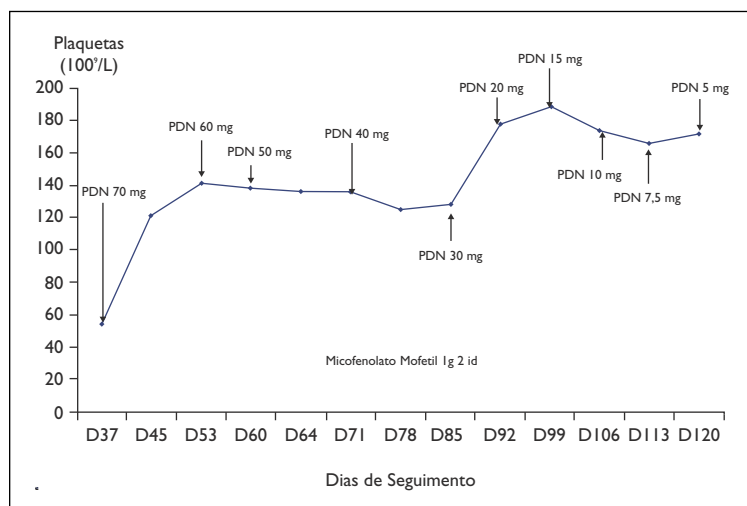


Figura 3. Evolução da Contagem de Plaquetas após introdução de MMF
Legenda: PDN-prednisolona oral

2g/dia ao 37º dia de internamento e 18 dias depois iniciou-se redução progressiva da prednisolona, verificando-se, desta vez, a manutenção de valores adequados de plaquetas. Sob MMF, foi possível reduzir a prednisolona até à dose de 5 mg/dia em cerca de 80 dias (Figura 3).

Actualmente, aos 13 meses de seguimento, a doente encontra-se assintomática, com normalização da função hepática e dos valores hematológicos. O *ecodoppler* abdominal mais recente mostra hipertrofia do lobo caudado, estrutura hepática heterogénea, veia suprahepática esquerda a drenar na VCI, fluxos da veia porta e da artéria hepática normais, sem esplenomegália nem sinais de Hipertensão Portal (HTP). Mantém medicação com MMF 2g id, prednisolona 5 mg id, varfarina (ajus-

tado a INR $\approx$ 3), espironolactona 100 id, risedronato 35 mg/semana e cálcio.

A doente tem uma irmã gémea monozigótica. Esta iniciou, 6 meses após o internamento da primeira, trombocitopenia (plaquetas de $30 \times 10^9/L$), com ANA positivos, anti-dsDNA positivo (39,40 IU/ml), mas com anticoagulante lúpico e anticorpos anti-cardiolipina negativos. A trombocitopenia foi controlada com prednisolona (1 mg/kg/dia) e hidroxiclороquina 400 mg/dia, mantendo-se a resolução desta após redução progressiva da corticoterapia até 5 mg/dia e aos 6 meses de seguimento actual.

Discussão

À doente apresentada foi estabelecido o diagnóstico clínico de LES, baseado na presença de trombocitopenia, ANA positivos, anti-dsDNA elevado, anticoagulante lúpico positivo e consumo de complemento sérico C3 e C4. Contudo, não cumpre os critérios mínimos de classificação ACR (1982) para LES. Foi também estabelecido o diagnóstico de SAF secundário, de acordo com os critérios de Sapporo,² baseado na presença de trombose venosa e anticoagulante lúpico

positivo. A orientação subsequente da doente foi baseada nestes diagnósticos clínicos.

Na nossa opinião, este caso não deve ser interpretado como SAF primária. A trombocitopenia é igualmente frequente na SAF secundária a LES como na SAF primária.³ Contudo, o anti-dsDNA é quase sempre negativo na SAF primária.³ Além disso, a irmã gémea desenvolveu também trombocitopenia associada a anti-dsDNA, mas com anticardiolipinas e anticoagulante lúpico negativos. Na nossa opinião, este caso sugere que também na primeira doente a trombocitopenia não estará associada à SAF.

A dor abdominal é uma queixa frequente nos doentes com LES, referida por até 37% dos pacientes.⁴ As causas de dor abdominal podem-se dividir

Quadro I. Exemplos de causas de dor abdominal em doentes com LES (adaptado de Mok,⁴ 2005)

Causas relacionadas com a actividade do LES	Serosite
	Vasculite intestinal
	Pseudo-obstrução intestinal
	Isquémia intestinal
	Trombose mesentérica
	Trombose das veias hepáticas
	Pancreatite
	Colecistite acalculosa
	Gastroenteropatia perdedora de proteínas
	Hepatite
Causas relacionadas com a terapêutica	Síndrome de malabsorção
	Gastrite
	Duodenite
	Úlcera péptica
	Pancreatite
	Sépsis
	Enterite/colite infecciosa
Causas de dor não relacionadas com o LES	Peritonite bacteriana
	Gastroenterite infecciosa
	Doença inflamatória intestinal
	Colecistite e colangite
	Pancreatite
	Hepatite viral
	Apendicite
	Diverticulite
	Bridas pós-cirúrgicas
	Intussuscepção
	Condições ginecológicas
	Rotura de aneurismas vasculares
	Pielonefrite
	Cólica renal

nas seguintes categorias:⁴ 1) relacionadas com a actividade do LES; 2) relacionadas com a terapêutica; 3) não relacionadas com a doença (Quadro I).

A abordagem do doente com LES e quadro de dor abdominal deve ser cuidadosa, não descurando o facto de que algumas manifestações clínicas decorrentes de processos inflamatórios e infecciosos, incluindo os sinais de irritação peritoneal, podem ser mascaradas por terapêutica imunossupressora em curso.

De entre as causas relacionadas com o LES, a vasculite intestinal parece ser a mais frequente, constituindo o diagnóstico em 5-63% dos doentes que

se apresentam com dor abdominal aguda.⁴ Esta poderá ser mais provável nos doentes que apresentam actividade da doença globalmente elevada.^{5,6}

No caso em discussão, o quadro de dor abdominal resultou de síndrome de Budd-Chiari, que consiste em obstrução das veias hepáticas da qual resulta uma elevação da pressão sinusoidal hepática e hipertensão portal.⁷ Este foi raramente descrito em doentes com LES⁸⁻¹¹ e sempre em associação a SAE. Por outro lado, a SAE primária ou secundária, poderá ser uma causa frequente de síndrome de Budd-Chiari não tumoral.⁹

A abordagem terapêutica da S. de Budd-Chiari depende do quadro clínico, devendo incluir a terapêutica dirigida ao distúrbio subjacente. A terapêutica médica está indicada nos doentes com S. Budd-Chiari crónico ou subagudo com função hepática moderadamente preservada ou naqueles com contraindicação para outras terapêuticas. A terapêutica médica consiste em anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em doses terapêuticas e seguidamente com varfarina. A anticoagulação está indicada a longo prazo ou até mesmo para toda a vida, de forma a manter o INR=3. As outras opções terapêuticas para o tratamento da Síndrome de Budd-Chiari incluem a fibrinólise, *shunts* porto-cava, angioplastia, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* (TIPS) e o transplante hepático.^{7,12}

A doente em discussão apresentava um evento trombótico muito grave e simultaneamente ao elevado risco trombótico, um risco hemorrágico, decorrente de trombocitopenia grave.

A trombocitopenia é uma manifestação hematológica comum em doentes com LES, ocorrendo em 25 a 50% dos casos. No entanto, trombocitopenia grave (plaquetas <50x10⁹/L), como a desta doente, afecta apenas 5 a 10% dos doentes.¹³ A patogénese da trombocitopenia no LES é heterogénica, mas o mecanismo mais comum é a destruição imuno-mediada.¹³ Outros mecanismos possíveis incluem a púrpura trombocitopénica trombótica, a destruição periférica (induzida por drogas como a heparina, sulfonamidas, AINE, etc), a diminuição da megacariocitopoiese (associada a drogas como os agentes citotóxicos, tiazidas, etanol, etc), a trombocitopenia hipoproliferativa e o hipersplenismo.¹³⁻¹⁵ A trombocitopenia é também frequentemente encontrada nos doentes com SAE, mas é habitualmente ligeira, não requerendo intervenção terapêutica.^{13,16,17}

No caso em discussão, admitiu-se como causa

predominante a destruição imuno-mediada. A boa resposta à corticoterapia apoia esta hipótese, corroborada adicionalmente pela oscilação rápida da contagem de plaquetas com as tentativas de ajuste da dose de prednisolona (Figura 2). É importante frisar que, por vezes, como verificado neste caso, a dose de 1 mg/kg/dia de prednisolona é insuficiente, podendo ser necessário empregar doses mais elevadas.^{18,19} Outras etiologias que podem ter contribuído para a trombocitopenia, neste caso, são a SAF, o hiperesplenismo consequente à síndrome de Budd-Chiari e a terapêutica com enoxaparina.

Perante a corticod dependência a doses muito elevadas e o inevitável desenvolvimento de efeitos adversos, prescreveu-se outro imunossupressor com vista a controlar a trombocitopenia a médio longo/prazo e poupar a dose de corticóide, de forma a obter uma terapêutica com melhor perfil benefício-risco.

A evidência acerca de outros imunossupressores no tratamento da trombocitopenia associada ao LES baseia-se apenas em relatos de casos clínicos e pequenas séries de doentes. Incluem-se a azatioprina,^{13,20} a ciclofosfamida,^{13,21} a ciclosporina,^{13,22,23} o micofenolato mofetil,^{13,24,25} o rituximab²⁶ e o danazol.^{13,18,27} Outras opções terapêuticas descritas são a imunoglobulina humana,¹⁸ a vincristina¹³ e a esplenectomia.^{16,18,28}

Das hipóteses consideradas, optou-se pelo MMF, fármaco eficaz numa diversidade de manifestações clínicas do LES,²⁹ embora com evidência publicada muito limitada na trombocitopenia. Foi considerado o seu perfil favorável no que se refere a efeitos adversos, nomeadamente hepáticos e gonadais. O facto de não serem conhecidas interações com a varfarina, que a doente terá necessidade de manter de forma crónica, foi também considerado. A indicação do MMF foi suportada pela resposta rápida e total mantida após 13 meses de seguimento, com excelente tolerância e possibilitando a redução para uma dose mínima de prednisolona.

Endereço para correspondência

Cátia Duarte
Serviço de Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
Tlm: 963 127 935
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

Referências

1. Cervera R, Espinosa G, D Cruz D. Systemic lupus ery-

thematosus: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Eular on-line Course on Rheumatic Diseases-module nº2. 2006.

2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309 - 1311.
3. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo Criteria for Antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum* 2000, 43:440-443.
4. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005, 19: 741-766.
5. Buck AC, Serebo LH, Quinet RJ. Subacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of literature. *Lupus* 2001; 10: 491-495.
6. Al-Hakeem MS, Macmillen MA. Evaluation of abdominal pain in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Surg* 1998; 176: 291-294.
7. Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-585.
8. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari Syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 435-437.
9. Pelletier S, Landi B, Piette JC et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari Syndrome. *J Hepatol* 1994; 21: 76-80.
10. Yun YY, Yoh KA, Yang HI et al. A case of Budd-Chiari syndrome with high antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med* 1996; 11: 82-86.
11. Bisbocci D, De Micheli AG, Tamanti P et al. Association of the Budd-Chiari syndrome with lupus anticoagulant. Case Report and critical review. *Ann Italian Med Inter* 1991; 6:251-255.
12. Valla DC. The diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome: consensus and Controversies. *Hepatology* 2003; 38: 793-803.
13. Schur PH. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *Up To Date*. 2006.
14. Ziakas PD, Routsias JG, Gianouli A, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:71-80.
15. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:169-182.
16. Krause I, Blank M, Fraser A et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210:749-754.
17. Cuadrado MJ, Munoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syn-

- drome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:194-196.
18. Arnal C, Piette JC, Léone J et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheum* 2002; 29: 75-82.
 19. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005; 56:425-452.
 20. Pujol M, Ribera A, Vilardell M et al. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with SLE. *Br J Haematol* 1995; 89:137-141.
 21. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112: 674-677.
 22. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H, et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 53-56.
 23. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin A in the long term management of thrombocytopenia associated with lupus erythematosus. 2006; 15: 76-79.
 24. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate of mofetil. *Lupus* 2003; 12:630-632.
 25. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005; 20:883-885.
 26. Leheme S, Macário-Barrel A, Musette P, Carvalho P, Joly P. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:53-55.
 27. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I et al. Long-term effectiveness of danazol, corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:52-57.
 28. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004; 240:286-292.
 29. Inês L, Petri M. Mycophenolate Mofetil: An Emerging Therapeutic Option for SLE. *Acta Reum Port* 2001; 26: 153-161.

CUTANEOUS VASCULITIS AS A PARANEOPLASTIC SYNDROME IN CHILDHOOD

Christina Feitosa Pelajo,* Sheila Knupp Feitosa de Oliveira,**
Marta Cristine Félix Rodrigues,** Juliana Maia Torres*

Abstract

Introduction: In children, vasculitis as a paraneoplastic syndrome has never been reported before. In this work we report a vasculitis syndrome as a neoplasm onset manifestation in a child and we discuss our case regarding the data from literature.

Case report: A 7-year-old girl presented with hand and foot ulcerations, fixed cyanosis and pallor. During investigation, a central nervous system (CNS) rhabdomyosarcoma with metastasis on multiple sites was diagnosed.

Discussion: Rhabdomyosarcomas represent 5 to 8% of childhood neoplasms, although the CNS seldom is the primary site. In the indexed English language literature there were no published cases of vasculitis associated with rhabdomyosarcoma in any ages, neither of vasculitis as a paraneoplastic syndrome in childhood, which suggests that the described report is the first being published. Awareness of this possible coexistence could allow to an earlier diagnosis of neoplasms expressed by vasculitis, leading to an earlier treatment and a longer survival.

Keywords: Vasculitis; Rhabdomyosarcoma; Paraneoplastic Syndrome; Childhood.

Resumo

Introdução: A ocorrência de vasculite como expressão de uma síndrome paraneoplásica nunca

foi descrita em crianças. Relatamos o caso de uma criança com vasculite paraneoplásica e discutimo-lo, correlacionando-o com os dados da literatura.

Caso clínico: Menina de 7 anos que iniciou um quadro caracterizado por úlceras nas mãos e nos pés. A investigação diagnóstica revelou um rhabdomyosarcoma do sistema nervoso central (SNC) com metástases em múltiplas localizações.

Discussão: Os rhabdomyosarcomas representam cerca de 5 a 8% das neoplasias na infância. A localização primária no SNC é rara. Não encontramos relatos publicados na literatura em língua inglesa indexada de vasculite associada a rhabdomyosarcoma em nenhuma faixa etária, nem de vasculites como síndrome paraneoplásica na infância, o que nos leva a crer que este seja o primeiro caso descrito. O alerta para esta possibilidade tem como objectivo estimular o diagnóstico mais precoce de neoplasias que se manifestem como vasculite, permitindo um tratamento mais precoce e um aumento da sobrevida.

Palavras-Chave: Vasculite; Rhabdomyosarcoma; Síndrome Paraneoplásica; Infância.

Introduction

The prevalence of malignancies in adult patients with vasculitis has been estimated in 3 to 8%.¹ Hematological malignancies are the most frequently observed.²⁻⁶ Lung and colic tumors are the most frequent solid tumors reported.¹ Vasculitis may be the initial presentation of a neoplasm otherwise completely asymptomatic.⁷⁻¹⁰ Vasculitis manifestation varies from 25 months before to 9 months after the cancer diagnosis.¹ The most frequently described vasculitis in these cases are leukocytoclastic and polyarteritis nodosa.^{4,11,12} Hypotheses suggested to explain coexistence of neoplasms and vasculitis involve treatment, tumor antigen leading to immu-

*Médica pediatra - Especialização em Reumatologia Pediátrica – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Médica pediatra, reumatologista pediátrica, chefe do Serviço de Reumatologia Pediátrica – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – Universidade Federal do Rio de Janeiro, PhD.

***Médica pediatra, reumatologista pediátrica – Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira.



Figure 1. Cyanosis and ulceration in the palms.



Figure 2. Cyanosis and ulceration in the soles.

ne complex formation, lymphokines and other vasoactive substances.^{1,13} Treatment of malignancy often results in regression of the subjacent rheumatologic disease.^{12,14} In children, vasculitis as a paraneoplastic syndrome has never been reported before. In this work we report a child's case and discuss it with regard to the literature data.

Case Report

A 7-year-old female child presented with an ischemic, painful lesion, which evolved with ulceration of the second left toe, followed by similar lesions in fingertips of the hands. She had enlargement of a cervical node, measuring 1.5 cm, which was soft and painless and presented also with fixed cyanosis, pallor areas and reddish palmar and plantar regions (Fig. 1 and 2). Laboratorial assessment revealed hematocrit = 25%, hemoglobin = 9g/dL (12-18g/dL) leukocyte count = 25,000 (45% neutrophil, 39% lymphocyte), platelet count = 671×10^3 ($150-450 \times 10^3$) CRP = 98mg/L (<6mg/L), C3 = 263mg/dL (7-150mg/dL) and C4 = 44mg/dL (10-40mg/dL); prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen, biochemistry and urine were normal. Antinuclear antibodies (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-DNA and anticardiolipin antibodies were negative. Serologies for toxoplasmosis, rubella, hepatitis B and C, HIV and HTLV I and II were negative. Skin biopsy was not performed. She was treated with intravenous methylprednisolone (30mg/kg) for three days, and then oral prednisone (60mg) and low-weight heparin. New ulcerations on finger tips appeared although anemia improved and leuko-

cyte number rose to 33,000. Echocardiogram, abdominal ultrasound and chest X-ray were normal. Doppler ultrasound showed superior and inferior limbs arteries with a high-resistance flow pattern, suggestive of distal vasoconstriction. Videocapillaroscopy showed capillary loops in palisade, narrowed capillaries, slow blood flow and loss of capillaries, suggesting hypertensive stasis. Methotrexate, pentoxifylline and nifedipine were added to treatment and subsequently buflomedil, because of inadequate response to nifedipine. There was improvement of cyanosis, which was substituted by reddish areas.

After one month, she presented night headaches, which woke her up and worsened when she lay down. This picture was followed by vomits, drowsiness and anisocoria. Computed tomography (CT) scan showed a large mass, measuring 8,4x6,5x5cm (91cm³) in the right occipitotemporal area.

She was submitted to a tumor resection surgery and a marked improvement of cutaneous lesions was observed. Tumor histology and immunohistochemistry proved to be a rhabdomyosarcoma. After further investigation tumor dissemination in retroperitoneum, bladder, lungs and cervical nodes was detected. Radiotherapy was initiated, but she died after one month due to sepsis.

Discussion

Despite the absence of systemic involvement on admission and of a biopsy confirming vasculitis, the severity of the cutaneous lesions and the pos-

sibility of fingers gangrene were considered indications for treatment with corticosteroids, heparin and vasodilators. Since vasculitis as a paraneoplastic syndrome is not a complication described in children as it is in adults, this hypothesis was not considered. Neurological symptoms began 1 month after treatment of vasculitis was started. Immunohistochemistry revealed a CNS rhabdomyosarcoma, a tumor not related to vasculitis as paraneoplastic syndrome, even in adults.

Vasculitis is one known rheumatologic paraneoplastic syndrome, but other conditions such as hypertrophic osteoarthropathy, dermatomyositis/polymyositis, fasciitis, panniculitis, erythema nodosum, Raynaud's syndrome, erythromelalgia and lupus-like syndromes can occur. Rheumatologic manifestations suggesting an occult neoplasm include rapid onset of an unusual inflammatory arthritis or diffuse bone pain in a patient older than 50 years of age, unexplained chronic vasculitis, refractory fasciitis, Raynaud's syndrome irresponsive to vasodilator therapy, rapidly progressive digital gangrene or Eaton-Lambert's myasthenic syndrome.¹⁴

Rhabdomyosarcomas represent around 5 to 8% of childhood neoplasms and the central nervous system is seldom the primary site.^{15,16} These tumors origin from embryonic mesenchyme of striated muscle cells. Main sites of metastasis are lungs, lymph nodes, bones, liver and brain.¹⁷

In this case, it was impossible to establish the primary site, since the disease was already disseminated when diagnosed. Nevertheless, based on the dimensions of the CNS mass, we consider that this could be the primary site. Medium survival in cases of CNS primary rhabdomyosarcoma is 8 to 10 months, despite aggressive chemotherapy and radiotherapy.¹⁶ In our case, survival was three months after the vasculitis onset.

Paraneoplastic syndromes described in association with rhabdomyosarcomas, independently of their location, are anti-Hu syndrome,¹⁸ membranous nephropathy,¹⁹ retinopathy,²⁰ and hypercalcemia.²¹ In the indexed English language literature we did not find any report of coexistent vasculitis and rhabdomyosarcoma at any age, or of vasculitis as paraneoplastic syndrome in childhood, which suggests that this is the first published case. Awareness of this possible coexistence could allow an earlier diagnosis of neoplasms expressed by vasculitis, leading to an earlier treatment and a longer survival.

Correspondence to:

Christina Feitosa Pelajo

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/ n. Ilha do Fundão

Rio de Janeiro – RK – Brasil

E-mail: chrispelajo@oi.com.br

References

1. Beji M, Khedher I, Ayadi n, Azouzi H, Hamza M. Periarthritis nodosa associated with lung cancer. A new observation. *Tunis Méd* 1999;77:585-588.
2. Sanchez NB, Canedo IF, Garcia-Patos PE, de Unamuno Perez P, Benito AV, Pascual AM. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:731-735.
3. Mita T, Nakanishi Y, Ochiai A et al. Paraneoplastic vasculitis associated with esophageal carcinoma. *Pathol Int* 1999; 49:643-647.
4. Hayem G, Gomez MJ, Grossin M, Meyer O, Kahn MF. Systemic vasculitis and epithelioma. A report of three cases with a literature review. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:816-824.
5. Farrell AM, Stern SC, El-Ghariani K et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes presenting as leucocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:19-22.
6. Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibanez D et al. Henoch-Schönlein purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. *Clin Rheumatol* 1997;16:626-628.
7. Ducarme G, Rey D, Bryckaert PE, Reguiat Z, Bernard P, Staerman F. Paraneoplastic urticarial vasculitis and renal carcinoma. *Prog Urol* 2003;13:495-497.
8. Wang CC, Chen MJ, Ho HC, Hong HS. Urticarial vasculitis and dermatomyositis in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Cutis* 2003;72:399-402.
9. Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Squamous cell carcinoma of the lung presenting with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Angiology* 2001;52:641-644.
10. Ponge T, Boutolle D, Moreau A, Germaud P, Dabouis G, Baranger T. Systemic vasculitis in a patient with small-cell neuroendocrine bronchial cancer. *Eur Respir J* 1998;12:1228-1229.
11. Diez-Porres L, Rios-Blanco JJ, Robles-Marhuenda A, Gutierrez-Molina M, Gil-Aguado A, Vazquez-Rodriguez JJ. ANCA-associated vasculitis as paraneoplastic syndrome with colon cancer: a case report. *Lupus* 2005;14:632-634.
12. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000;13:417-423.
13. Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau AM. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(6):360-367.
14. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-533.
15. Dropcho EJ, Allen JC. Primary intracranial rhabdomyosarcoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1987;5:139-150.
16. Tomei G, Grimoldi N, Cappricci E et al. Primary intracranial rhabdomyosarcoma: report of two cases. *Childs Nerv Syst* 1989;5:246-249.
17. Shimada H, Newton WA Jr, Soule EH, Beltangandy MS, Maurer HM. Pathology of fatal rhabdomyosarcoma. Report from Inter-group Rhabdomyosarcoma Study (IRS-I and IRS-II). *Cancer* 1987;59:459-465.
18. Schilstra A, van Tuiji JH, van Suylen RJ, Faber CG, ten Velde GP. Unclassified rhabdomyosarcoma in a patient with anti-Hu syndrome. *Acta Clin Belg* 2005;60: 248-251.
19. Tourneur F, Bouvier R, Langue J et al. Membranous nephropathy and orbital malignant tumor. *Pediatr Nephrol* 2000;14:53-55.
20. Hammerstein W, Jurgens H, Gobel U. Retinal degeneration and embryonal rhabdomyosarcoma of the thorax. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:463-465.
21. Leblanc A, Hartmann O, Pons G et al. Hypercalcemia associated with tumors in children. 20 cases. *Arch Fr Pédiatr* 1984;41:551-555.

ARTROSE DE LOCALIZAÇÃO ATÍPICA

MJ Saavedra,* MA Oliveira,** J Garcia,* P Abreu,* A Malcata***

Doente sexo feminino, 74 anos de idade, com artralgiias de ritmo mecânico das articulações metacarpo-falângicas (MCFs), interfalângicas proximais (IFPs) e punhos, com vários anos de evolução. Episodicamente apresentava surtos inflamatórios das MCFs e punhos.

Dos antecedentes pessoais destacava-se hipertensão arterial (HTA) e prótese total da anca, bilateral. Estava medicada com anti-hipertensor e negava consumo de álcool.

Ao exame objectivo apresentava TA= 210/110 mmHg, pele de tom bronzeado de forma difusa, auscultação cardio-pulmonar normal, hepatomegalia (3 cm abaixo do rebordo costal direito), quatro articulações tumefactas e dolorosas (2ª e 3ª MCFs bilateralmente) e limitação da mobilidade dos punhos e joelhos.

Exames complementares de diagnóstico: Hg= 14,4 gr/dl; plaquetas= 198.000 G/L; VS= 51 mm/1ª hora, PCR= 0,7 mg/dl; glicémia em jejum= 145 mg/dl, elevação das transaminases (TGO= 66 U/L, TGP= 82 U/L), ferritina=3158 UI/L, saturação de transferrina = 81,9%, FR= 148,9 UI/L e WR negativo. Na radiografia das articulações: alterações degenerativas das MCFs e IFPs; osteófitos em gancho das 3ª MCFs bilateralmente (Figura 1); calcificações da sínfise púbica, gonartrose e calcificações meniscais bilaterais (Figuras 2 e 3). Radiografia do tórax: cardiomegalia; ecocardiograma: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; ecografia abdominal: hepatomegalia com textura difusamente heterogénea, sem lesões nodulares.

Por suspeição clínica e laboratorial foi realizada biópsia hepática (Figura 4) que foi compatível com hemocromatose hereditária (HH) e o estudo genético confirmou a presença de homozigotia com a mutação C282Y. Procedeu-se a estudo genético familiar, tendo sido identificada uma filha com a mesma mutação.

A HH é uma doença de transmissão autossómi-

ca recessiva, geneticamente heterogénea, da qual se conhecem várias mutações, no nosso caso ligada ao braço curto do cromossoma 6. Conduz a um aumento da absorção intestinal de ferro e sua deposição nos órgãos parenquimatosos, nomeadamente no fígado, coração, baço, pâncreas, rins, hipófise, pele e testículos. Nas sinoviais articulares encontra-se ferro e, frequentemente, cristais de pirrofosfato de cálcio.

Podem surgir hepatomegalia, cirrose e hipertensão portal, cardiomegalia, insuficiência cardíaca, arritmias, diabetes mellitus, pigmentação da pele, hipogonadismo, artropatia e, mais raramente, insuficiência supra-renal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

A artropatia ocorre em 40% a 70% dos doentes e pode não estar correlacionada com os níveis de ferro. Pode ser a manifestação inicial da doença ou surgir após o diagnóstico estar estabelecido. É a manifestação que mais interfere com a qualidade de vida em fases iniciais da doença. As articulações mais frequentemente envolvidas são as MCFs, especialmente a 2ª e 3ª, os punhos, ombros, coxo-femorais e joelhos. No estudo radiológico observam-se alterações degenerativas e osteófitos em gancho, habitualmente muito exuberantes na 2ª e 3ª

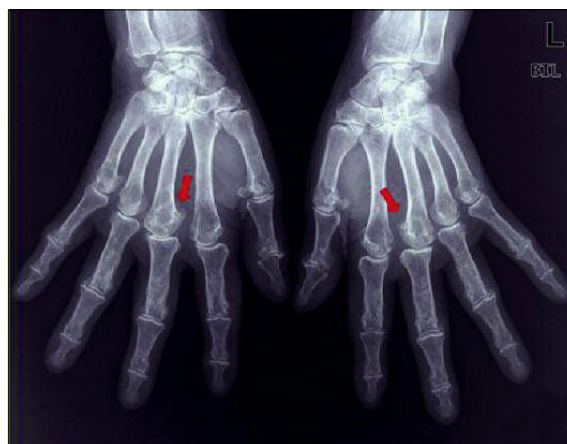


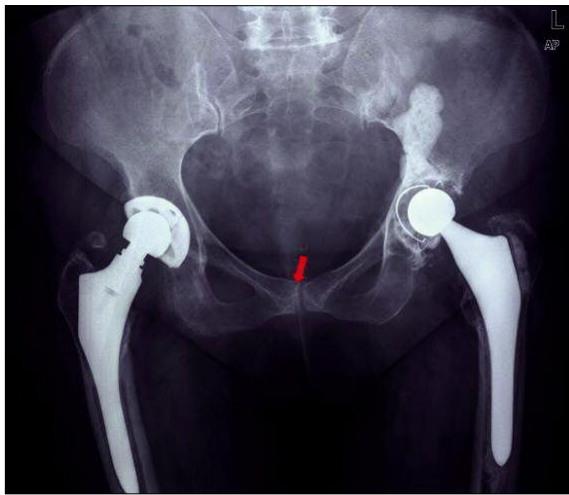
Figura 1. Osteófitos em gancho das 3ª MCFs

Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*Interno de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Director de Serviço de Reumatologia



Figuras 2 e 3. Calcificações da sínfise púbica e meniscais

MCFs e em 50% dos casos condrocalcinose.

O diagnóstico diferencial do envolvimento articular deve incluir a osteoartrose, a doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio e a artrite reumatóide (AR). Neste caso existia artrite das articulações das mãos e o factor reumatóide era positivo, mas a clínica e o estudo analítico e radiológico não foram compatíveis com o diagnóstico de AR.

A terapêutica com flebotomias tem indicação formal, pois evita a progressão da doença, embo-

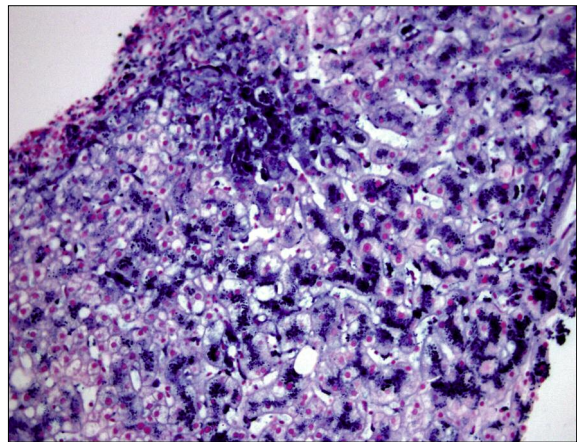


Figura 4. Biopsia hepática – coloração de Perls: depósitos granulares de ferro a nível dos hepatócitos

ra, em geral, tenha pouco efeito no controlo da artropatia já estabelecida.

As terapêuticas aconselhadas na artropatia incluem fundamentalmente os analgésicos. Os AINE's, corticóides intra-articulares e corticóides orais podem ser usados por curtos períodos de tempo. Poderá estar indicada a osteotomia de ressecção da cabeça dos metacarpos.

Endereço para correspondência:

Maria João Saavedra
Serviço de Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto 3000-075 Coimbra
Telefone: 239400400/ Fax: 239401045
E-mail: maria.saavedra@clix.pt

Referências:

- J K Lindi, J R Crampton. Hereditary hemochromatosis. Q J Med 2004; 97: 315-324.
- S A Harrison, B R Bacon. Hereditary hemochromatosis: update 2003. Journal of Hepatology 2003;38: S14--S23.
- G Willis, D G I Scott, et al. HFE mutations in an inflammatory arthritis population: Rheumatology 2002;41: 176-179.
- A S Tavill. Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology 2001; 33: 1321-1328.

■ **International Symposium on Paget's Disease**

Local e Data: Reino Unido, Oxford. 12-13 de Julho de 2007.

■ **IMMUNORIO 2007: 13th International Congress of Immunology**

Local e Data: Brasil, Rio de Janeiro. 21-25 de Agosto de 2007.

■ **14th PReS (European Pediatric Rheumatology Society) Congress**

Local e Data: Turquia, Istambul. 06-09 de Setembro de 2007.

■ **Third EULAR course on Systemic Lupus Erythematosus**

Local e Data: Itália, Pisa. 09-14 de Setembro de 2007.

■ **ASBMR 29th Annual Meeting**

Local e Data: EUA, Honolulu. 16-19 de Setembro de 2007.

■ **Jornadas de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia 2007**

Local e Data: Vila Galé Clube de Campo, Beja. 05-07 de Outubro de 2007.

Limite provável para envio de resumos: 15 de Setembro de 2007.

■ **American College of Rheumatology 71st Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Boston. 06-11 de Novembro de 2007.

■ **EULAR Epidemiology Skills Workshop**

Local e Data: Reino Unido, Manchester. 25 - 29 de Novembro de 2007.

■ **OsteoArthritis Research Society International World Congress on Osteoarthritis**

Local e Data: Estados Unidos, Miami. 06-09 de Dezembro de 2007.

■ **XV Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia**

Local e Data: Portugal, Lisboa. 13-14 de Dezembro de 2007.

■ **XIV Congresso Português de Reumatologia**

Local e Data: Portugal, Vilamoura. 02-06 de Abril de 2008.

Data limite para envio de resumos: 15 de Janeiro de 2008.

■ **6th International Congress on Autoimmunity**

Local e Data: Portugal, Porto. 03-07 de Setembro 2008.

Data limite para envio de resumos: 28 de Abril de 2008.

MEMÓRIAS DO DR. JOÃO FIGUEIRINHAS

O Dr. João Figueirinhas (JF), ilustre reumatologista, faleceu em Buenos Aires, na Argentina, no dia 23 de Março de 2007. Contava 75 anos.

Os memoriais são, habitual e talvez correctamente, escritos sérios em que o(s) autor(es) enaltece(m) os feitos, as qualidades e as grandezas dos falecidos sobretudo nos domínios profissional, pessoal e familiar. São, por isso, elaborados por pessoas que com eles viveram/conviveram próxima e/ou prolongadamente.

Não sou contemporâneo do JF e nunca com ele trabalhei, pelo que não lhe posso descrever o trajecto profissional e institucional. Também não lidei com ele de forma íntima, nem sequer próxima ou continuada e, assim, não me permito escrever sobre acontecimentos marcantes da sua vida, dos seus gostos e paixões, sucessos e desilusões.

Contudo, privei com este nosso querido Colega vários e variados momentos marcantes, quer em trabalho, sobretudo reuniões científicas nacionais e internacionais e alguns, poucos, grupos de missão, quer, por aquela via, em situações de lazer e divertimento que, na minha opinião, evidenciam bem o seu carácter e a sua personalidade em condições muito pouco descritas nestas circunstâncias.

Julgo, por isso, que lhe devo a perpetuação de alguns desses episódios que recordem a sua jovialidade, camaradagem, bondade e permanente interesse pela descoberta, pela aventura e pela «vida».

A primeira memória que aqui deixo é já remota. Foi vivida no fim de Março de 1988, após um simpósio internacional realizado em Roma e organizado pelos Profs. Carlo Gennari (Siena) e Gianfranco Mazuolli (Roma), destinado ao lançamento da forma de *spray* nasal da calcitonina de salmão. Esta reunião foi muito interessante como já o anunciava a enorme inovação terapêutica que, na época, constituía a substituição da forma injectável da calcitonina pela muito cómoda formulação em nebulizador nasal. Mas o «melhor» estava para vir.

Quando no dia 29 de Março o grupo português se apresentou no aeroporto internacional de Roma para encetar a viagem de regresso foi informado que havia greve do pessoal de terra nos aeroportos portugueses. Embora a TAP tivesse realizado o seu voo de Roma para Lisboa, a Alitalia não arriscou e como viajávamos nesta companhia ficámos sem transporte aéreo para Lisboa.

Estávamos no início da manhã de domingo e, no dia seguinte, todos tínhamos inadiáveis afazeres profissionais e/ou outros.

Decidiu-se, por isso, que os colegas do Porto (Prof. A. Lopes Vaz e Dr. A. Aroso Dias, entre outros) viajariam para a Galiza (i.e. Vigo) e depois regressariam ao seu domicílio de táxi e nós, os de Lisboa, voávamos para Madrid e daí complementaríamos a viagem, também de táxi. Deste grupo faziam parte, entre outros, além do JF e eu próprio, o Prof. Mário Viana Queiroz (MVQ), a Dr^a Aurora Marques e o Dr. António Viana (AV) (então responsável de *marketing* da Sandoz e hoje Director Geral da Sanofi-Aventis em Portugal).

Viajámos em dois táxis. Vim num deles com JF, MVQ e AV. O nosso condutor era um homem com piada, mas azougado e grande desconhecedor do melhor e mais curto trajecto entre Madrid e Badajoz. Descobrimos depois que, durante a viagem e a conduzir, ia «bebendo whisky» quando pensávamos que se tratava de água.

Resultado de tudo isto, separámo-nos do outro táxi, com um motorista bastante mais acisado, e pior, perdemos-nos várias vezes no caminho. Lembro que a auto-estrada era escassa, mesmo em território espanhol e nessa época não havia telemóveis, pelo que era impossível qualquer contacto com a outra viatura.

Salvou o JF, que valendo-se do seu vasto conhecimento das estradas espanholas, que já muito havia percorrido, ajudou o homem e reorientou a nossa rota todas as muitas vezes que ele dela nos desviou.

Durante toda a viagem o JF ia-nos mostrando e falando das paisagens, dos monumentos e dos estabelecimentos hoteleiros que tão bem conhecia. Sempre animado e animador foi o principal responsável pela forma agradável como, apesar de tudo, decorreu esta primeira parte da viagem, isto é, o longo e difícil caminho entre Madrid e Elvas.

Passámos a fronteira (que obviamente ainda havia) eram quase 23 horas e graças à velocidade excessiva com que realizámos a viagem encontramos os nossos companheiros da outra viatura durante o jantar no restaurante Cristo.

A segunda etapa da viagem, de Elvas a Lisboa, também ainda sem auto-estrada, foi mais penosa e sonorífera devido ao cansaço acumulado e ao adiantado da hora. Ainda assim o JF, que por ser o decano viajava à frente, estimulava o nosso motorista com

conversa constante em castelhano quase perfeito.

Chegámos a Lisboa passava largamente das 3 horas da madrugada de segunda-feira, dia 29. Quando os dois táxis pararam no Saldanha para nos atermos colocou-se o problema do pagamento. Lembro ainda que também não havia euros e os dois condutores queriam o pagamento em pesetas, facto que nem eles nem nós acautelámos em Madrid. Claro que àquela hora e em Lisboa tiveram de se contentar com escudos, levantados por vários dos nossos cartões Multibanco, com um câmbio até bem simpático de novo conseguido pelo JF.

Os outros dois episódios, mais breves, que escolhi para contar aconteceram, mais de uma década depois, durante a presidência portuguesa (MVQ) do Colégio Ibero-Americano de Reumatologia (CIAR). Nessa Direcção JF era o tesoureiro e eu o Secretário Geral. Nesse âmbito organizámos simpósios internacionais do CIAR no México (1998), Cuba (1999), Peru (2000), Panamá e Costa Rica (2001), Guatemala (2002) e Brasil – Salvador da Baía e Rio de Janeiro (2003).

Em todos estes simpósios viajámos os três juntos e convivemos estreitamente durante esses vários períodos de tempo. Fizemo-lo acompanhados por outros colegas que variaram de reunião para reunião.

No Rio de Janeiro aproveitava os fins de tarde para fazer um pouco de marcha para contrabalançar o imobilismo e a ingestão calórica que estas situações sempre acarretam. Eram meus companheiros inabaláveis nestes passeios, mais ou menos longos, que realizava no calçadão de Copacabana o JF e o Dr. João Ramos (JR).

Em uma destas ocasiões combinámos os três ir a um centro comercial que distava aproximadamente 5 km do nosso hotel. Fizemos toda a caminhada a pé não sem alguns, embora poucos, protestos do JF, não acerca da distância e do calor que se fazia sentir mas devido à velocidade que foi imposta à caminhada. Chegado ao referido centro JF estava visivelmente cansado e nós também.

O ar condicionado, o passar do tempo, as cores, os originais nomes das lojas, a simpatia das pessoas e os preços cedo nos atenuaram a fadiga e as, embora poucas, compras realizadas retemperaram-nos completamente para iniciar o regresso, como combinado, de novo a pé.

Um pouco antes da hora decidida para abalarmos, JF verificou que tinha esquecido qualquer coisa na loja onde antes havíamos feito compras e por isso necessitou de lá voltar. Marcámos uma hora e local para nos reunirmos mas desencontrámo-nos e eu e o JR não o voltámos a ver apesar de permane-

cermos no centro, mais tempo do que o programado, para o procurar.

Já escurecia quando regressámos ao hotel para nos juntarmos aos restantes colegas para jantar. Só aí voltamos a ver o JF. «Fresco» e muito bem disposto, como era seu timbre, disse que não nos havia visto e por isso regressara, de novo a pé, mais cedo pois assim pôde fazê-lo ainda de dia para ser mais seguro e melhor apreciar as belas «vistas» que o calçadão proporciona. JR e eu estranhámos vê-lo tão «folgado».

Em todos os países incluídos no périplo que descrevi, o JF, que tal como eu nunca havia previamente visitado, demonstrava conhecimentos acerca de pormenores, nomes, recantos, vistas, paladares e oportunidades que não podem ser adquiridas em livros ou roteiros. Surpreendido com esta continuada evidência de saber e curioso de conhecer a sua origem, questionei-o acerca da(s) sua(s) fonte(s). O mistério foi assim desvendado logo na segunda viagem. O farmacêutico do JF era/é (?) uma pessoa muito viajada, observadora e metódica, pelo que fazia registos pormenorizados das suas viagens que o JF estudava para depois usufruir, e nós também.

Esta passou a ser uma nossa «private joke» – sempre que viajávamos eu lembrava o JF para consultar o seu farmacêutico.

Entre 21 e 23 de Março p.p. realizaram-se em Buenos Aires as 6ª Jornadas Médicas Luso-Argentinas. O seu programa científico foi cuidadosamente elaborado por mim e pelo colega e amigo Osvaldo Hubscher, insigne reumatologista argentino, e nelas participaram diversos reumatologistas daquele país e portugueses, entre os quais JF. Por motivos académicos não pude deslocar-me como estava programado e fiz-me substituir por uma colaboradora, a Drª Patrícia Nero (PN).

Recordando a nossa «senha» de viagem pedi à PN que perguntasse ao JF se tinha falado com o seu farmacêutico acerca de Buenos Aires e da Argentina. Não sei se falou ou não com o seu farmacêutico, mas o JF pediu à PN para me revelar um segredo: «Naquele fim de tarde no Rio de Janeiro eu não voltei a pé para o hotel. Iludi-lhes a vigilância e vim de táxi...». Claro que esta mensagem só me foi transmitida quando PN regressou a Lisboa, já após a sua morte.

Eu também lhe queria dizer, JF (penso que o JR não se importa) que «...nós também regressámos de táxi. Mas atenção só, porque se fez tarde, por andarmos à sua procura».

E já agora, JF onde quer que esteja, espero que tenha consultado previamente o seu farmacêutico...

Jaime C. Branco
Colega e amigo

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Fevereiro de 2006 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

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

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores;
- recusados.

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todos as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para arp@spreumatologia.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2007-2008):

para a morada permanente:

R. D. Estefânia, 177 -1º D. – 1000-154 Lisboa

ou para:

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: arp@spreumatologia.pt

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

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail ou CD), a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word for Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, poderão ser enviados os originais em papel ou *slide*.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

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

- Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente após o resumo.

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviatu-

ras usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de *et al*.

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

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

Modificações e revisões: No caso da aceitação do ar-

tigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

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

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

Separatas: Caso desejem separatas (até ao nº de 10) o 1º autor pode solicitá-las. Um maior número ficará a expensas do autor, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

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

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to arp@spreumatologia.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

R. D. Estefânia, 177 - 1º D
1000-154 Lisboa - Portugal

or to:

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: arp@spreumatologia.pt

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

Text should be sent in digital support (e-mail or CD), typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file. Alternatively, they can be sent as printed proof or slide.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

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

Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

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

- c) Keywords

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

Page 3 and following pages

The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Material and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

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

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

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

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add *et al.*

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal

name Year; Volume or number: Page(s).

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

– *Chapter in Book*

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

Ex: Stewart AE. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1991: 177-178.

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

Offprints: Authors will be sent, by their request, 10 copies of the Journal issue. Offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for it's contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____