



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • € 4,00

Vol 31 • Nº3
Julho/Setembro 2006

*Med*farma
edições



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

Carlos Ramalheira	José Carlos Romeu
Helena Canhão	Maria José Santos
Henrique Barros	Paulo Nicola
Joaquim Ferreira	Teresa Carvalho
José António Pereira da Silva	

SECRETÁRIA EDITORIAL

Isabel Labisa

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alfonse Masi (E.U.A.)	Joseph Smolen (Áustria)
António Lopes Vaz (Portugal)	Juan Gomez-Reino (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)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Maxime Dougados (França)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Michele Petri (E.U.A.)
Jaime C. Branco (Portugal)	Michele Revel (França)
Francisco Airton da Rocha (Brasil)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Gerd Burmester (Alemanha)	Rashid Luqmani (Reino Unido)
Hasan Yazici (Turquia)	Patricia Woo (Reino Unido)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Piet van Riel (Holanda)
JCW Edwards (Reino Unido)	Thore Kvien (Noruega)
J. Dequeker (Bélgica)	Yrjö Kontinen (Finlândia)
Joachim Kalden (Alemanha)	

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 e Edição

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

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

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.

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7,50 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142 – Fax: 214 121 146

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 266-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

ORGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2006-2008

DIRECÇÃO

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

EDITORIAL

- Indexação da Acta Reumatológica Portuguesa no Medline/Pubmed** 197
Acta Reumatológica Portuguesa selected for indexing in Medline/Pubmed
Conselho Editorial da Acta Reumatológica Portuguesa

- Recomendações para reduzir o risco de tuberculose em doentes tratados com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa** 201
Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists
Loreto Carmona, Juan Gomez-Reino

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Importância do osso subcondral e da membrana sinovial na patogenia e no tratamento da osteoartrose** 205
Importance of subchondral bone and synovial membrane on the pathogenesis and treatment of osteoarthritis
S Castañeda Sanz, J Bruges-Armas, G Guerrero-Beaumont
Os autores revêem o papel do osso subcondral e da membrana sinovial na patogénese da osteoartrose e as suas possíveis implicações terapêuticas.

- Leflunomida na prática clínica** 215
Leflunomide in clinical practice
Patrícia Pinto, Maxime Dougados
Neste artigo os autores reviram o papel da leflunomida na artrite reumatóide e noutras patologias em que não existe indicação aprovada.

- Anti-inflamatórios não esteróides e toxicidade intestinal** 227
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity
Mónica Bogas, Maria do Carmo Afonso, Domingos Araújo
Neste artigo são revistos os efeitos tóxicos intestinais dos anti-inflamatórios não esteróides.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa** 237
Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors
João Eurico Fonseca, Helena Lucas, Helena Canhão, Raquel Duarte, Maria José Santos, Miguel Villar, Augusto Faustino, Elena Raymundo
São apresentadas as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e da Sociedade Portuguesa de Pneumologia para o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa.

SUMÁRIO / CONTENTS

Tuberculose em doentes reumáticos tratados com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa: a experiência Portuguesa 247

Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha

antagonists: the Portuguese experience

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Cândida Silva, Cláudia Miguel, Maria Jesus Mediavilla, Ana Teixeira, Walter Castelão, Patrícia Nero, Miguel Bernardes, Alexandra Bernardo, Eva Mariz, Fátima Godinho, Maria José Santos, Mónica Bogas, Margarida Oliveira, Maria João Saavedra, Anabela Barcelos, Margarida Cruz, Rui André Santos, Luís Maurício, Mário Rodrigues, Guilherme Figueiredo, Alberto Quintal, José Vaz Pato, Armando Malcata, José Canas da Silva, Domingos Araújo, Francisco Ventura, Jaime Branco, Mário Viana Queiroz

Neste artigo caracterizam-se os 13 casos de tuberculose detectados nos doentes tratados com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa nos centros de reumatologia portugueses desde o início de utilização destes fármacos.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Osteopoiquiose: 2 casos clínicos 255

Osteopoikilosis: 2 clinical cases

Ana Rita Cravo, Carlo Villacreses, José Canas da Silva.

Os autores descrevem dois casos clínicos de osteopoiquiose em indivíduos pertencentes à mesma família (irmãos).

Aracnoidite Ossificante em Espondilartropatia Seronegativa 263

Ossifying arachnoiditis in a spondyloarthropathy patient

I Cunha, D Nour, JAP Silva, J Silva, A Malcata, R Fernandes.

Os autores apresentam o caso de um doente com Espondilite Anquilosante diagnosticada há 30 anos, internado por alterações neurológicas com 2 anos de evolução. Os exames imagiológicos revelaram lesões medulares graves de D1 a L5: calcificações peri-medulares, compressão medular e seringomielia.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Artralgias incapacitantes do punho direito em mulher jovem 273

Right wrist arthralgia in a young women

Anabela Barcelos

AGENDA 275

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 280

INDEXAÇÃO DA ACTA REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA NO MEDLINE/PUBMED

Conselho Editorial da Acta Reumatológica Portuguesa

A Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) foi indexada, em Julho de 2006, no Medline/Pubmed. A indexação não surgiu do nada e não foi obra do acaso. Reflectiu a seriedade com que durante anos a fio os Reumatologistas contribuíram para a edificação de uma revista com uma forma e conteúdo de qualidade. Mas reflectiu também objectivos claros e um plano detalhado. De facto, no final de 2004, após a análise das regras de indexação da *National Library of Medicine* concluímos que se deveriam reforçar alguns aspectos referentes à qualidade e características dos conteúdos, durante o ano de 2005, de forma a submeter à apreciação da Comissão de Avaliação da *National Library of Medicine* no final desse ano. A metodologia usada para aumentar a qualidade global da ARP foi descrita em editorial anterior.¹

Em revistas com as características da ARP a avaliação incide sobre o último ano de publicação e sobre todos os números publicados entre o final desse ano e a reunião da Comissão de Avaliação da *National Library of Medicine*. Este processo de avaliação é extremamente rigoroso e envolve uma apreciação prévia num extenso formulário *online*, seguido de uma análise da publicação em versão impressa e *online* por uma Comissão que reúne 15 peritos com formação científica e linguística muito diversificada. São realizadas 3 reuniões por ano desta comissão e apenas 30% das publicações, das cerca de 140 que se candidatam em cada avaliação, são seleccionadas para indexação no Medline/Pubmed. Cada elemento do painel classifica cada revista de 0 a 5. São indexadas as que obtêm uma pontuação superior a 4,0. Aquelas que recebem uma classificação de 2,0 a 3,99 são recusadas, mas poderão voltar a ser avaliadas num prazo de 2 anos. Para classificações inferiores a 1,99 o limite para nova avaliação é de pelo menos 4 anos.² Isto implica que as revistas indexadas são seleccionadas por padrões de qualidade e de relevância editorial.

A partir de Janeiro de 2006 todos os artigos publicados na ARP poderão começar a ser referencia-

dos na literatura internacional, em pé de igualdade com as revistas médicas mais conceituadas. Salienta-se que a ARP é a única revista de reumatologia indexada no Medline/Pubmed no contexto Ibero-Americano e que, por outro lado, o número de revistas de reumatologia indexadas no Medline/Pubmed é relativamente reduzido. Por outro lado, o número de revistas médicas portuguesas indexadas no Medline/Pubmed é muito escasso. É provável, por isso, que a ARP comece a receber artigos, com uma frequência superior à actual, provenientes de outros países, particularmente do Brasil e de outros países ibero-americanos, e também de autores portugueses de outras áreas médicas. Se estes pressupostos se verificarem a visibilidade da ARP aumentará, mas teremos que ser proporcionalmente mais exigentes e rigorosos de forma a garantir a manutenção da indexação.

Estamos convictos que os procedimentos que conduziram à indexação da ARP constituem um bom exemplo de como uma gestão por objectivos bem definidos, evitando a dispersão por múltiplas ideias e projectos, potencialmente interessantes, mas de rentabilidade difícil de constatar e avaliar, é o modelo ideal de trabalho para uma sociedade científica de pequenas dimensões, como é o caso da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). A indexação no Medline/Pubmed da ARP deixará frutos na reumatologia portuguesa. De facto, a exigência editorial da ARP contribuirá para o treino dos autores na redacção de artigos e poderá traduzir-se, a médio prazo, numa maior capacidade dos reumatologistas portugueses publicarem regularmente em revistas internacionais na área da reumatologia. Paralelamente, as recomendações, consensos e outras publicações normativas da prática médica que a SPR tem regularmente promovido passarão a estar disponíveis em contextos mais alargados e, consequentemente, com muito maior impacto e visibilidade. É nossa convicção que a ARP reúne condições únicas para funcionar como um eixo aglutinador do desen-

volvimento científico, credibilidade e afirmação da especialidade de Reumatologia em Portugal.

Referências

1. Conselho Editorial da Acta Reumatológica Portuguesa. Os dados estão lançados. Acta Reum Port 2006; 31:9.
2. João Eurico Fonseca. O próximo passo lógico, contornar o Catch-22... Acta Reum Port 2005; 30:9-12.

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

V Congresso Português de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Lisboa

20 e 21 de Outubro de 2006

1st Mediterranean Workshop on Clinical Immunology

Évora

26-29 de Outubro de 2006

ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting

EUA, Washington, D.C.

11-15 de Novembro de 2006

Pre-Conference Courses:

10 e 11 de Novembro de 2006

RECOMMENDATIONS TO LOWER THE RISK OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS TREATED WITH TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA ANTAGONISTS

Juan Gómez-Reino*, Loreto Carmona**

Now and then, the place and the time matter. When Tumour Necrosis Factor (TNF) antagonists were on clinical development, it was not clear that they were to increase the risk of tuberculosis as much as they did once on the market. In fact, a warning was not included in the primary Summary of Product Characteristics. These new agents had to be widely used in places where the background risk of tuberculosis were high enough as to reach a statistically significant increase. Spain was one of those places. With a background rate of tuberculosis several times higher than that of other developed countries—around 25 cases per 100,000 inhabitants each year,¹ as a matter of fact in the range of Portugal—and a wealthy universal health system that permitted the use of TNF antagonists in many patients, Spain was just the right place for demonstrating the trigger of tuberculosis reactivation by blocking TNF. Fortunately, and thanks to the establishment of a drug register, we knew early enough that tuberculosis was a true threat, and we put an end to it.

BIOBADASER, the Spanish Register for Adverse Events of Biological Therapies in Rheumatic Patients, was launched one year after the first TNF-antagonist appeared in the Spanish market for rheumatoid arthritis, infliximab, in February 2001. By the time the first report came out, in July 2001, it was already clear that the rate of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists was several times higher than the Spanish general population rate.² It took a few more months to find out whether it was rheumatoid arthritis itself or the use of anti-TNF that triggered tuberculosis.³ We went to our national cohort of rheumatoid arthritis and analysed the rate of tuberculosis, which was four times the expected in the general population,⁴ and then compared it to that of the BIOBADASER cohort, and it was clear cut then that blocking TNF put patients in an additional risk.⁵ We knew all these data by November

2001. At that time, a crisis committee got together and developed strict guidelines to be followed in all patients undergoing treatment with TNF antagonists, in order to prevent tuberculosis reactivation. The expert panel took the example of HIV patients, with a risk rate in the range of the TNF blocked patients, and so included among the recommendations: 1) considering a skin test positive if over 5 mm of reaction—and not 10 mm as usual—and 2) using isoniazide as chemoprophylaxis for nine months, instead of four. The expert panel, composed of rheumatologists, infectologists, and members the Spanish Medicines Agency, went further and recommended the repetition of the skin test after a week if the first one was negative, as a way to override anergic reactions, typical in patients who receive long term immune suppressive therapy, especially glucocorticoids. These recommendations were finally issued and rapidly widespread among treating physicians in February 2002.

When we repeated the analysis of BIOBADASER one year after, the recommendations had been clearly effective, and the rate of tuberculosis had lowered dramatically among patients starting on biological therapies after February 2002.⁶ A full investigation of all patients registered was done, with special attention to the adherence to the recommendations prior to the initiation of TNF antagonists. Full adherence was considered when 1) isoniazide treatment was started in patients with skin tests (either the first or the re-test) greater than 5 mm, or in patients with a chest radiograph compatible with past tuberculosis; and 2) a skin test was repeated after one week following a negative test, or a chest radiograph was performed despite negative skin tests. In all other cases, recommendations were considered to be incompletely followed.

What we found was that none of the tuberculosis cases appearing after February 2002 had strictly attached to the recommendations (manuscript in press). Moreover, the rate of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists whose physicians adhered tightly to the recom-

*Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

**Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

mendations has lowered to Spanish background rate.

Spain and Portugal share an abnormally high rate of tuberculosis for developed countries, but are different in that BCG vaccination is mandatory in Portugal, but not in Spain, which may have some implications on the assessment of the skin tests. The Spanish recommendations to prevent tuberculosis reactivation ignore BCG status consciously. The result of the skin test is taken as positive if over 5 mm, in any case. Other guidelines developed in high rate countries, such as Japan, have set a cut-off for the skin test that is higher based on BCG status.

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) has issued guidelines based on the epidemiological particularities of tuberculosis in Portugal.⁷ The major differences with the Spanish guidelines regard to the initiation of chemoprophylaxis in all patients that are going to start anti-TNF treatment and are already immunosuppressed, regardless the skin test result. In practical terms, all rheumatoid arthritis patients who need treatment with TNF antagonists must be on chemoprophylaxis. Additional particularities are related to the recommendation of screening for latent tuberculosis at the time of the diagnosis of an inflammatory joint disease and to the use, in selected cases, of two drugs regime for chemoprophylaxis. All these differences are based on specific epidemiological problems such as a 30% greater incidence of tuberculosis, more resistance to isoniazide and, probably, a weaker primary care service.

An issue that may drive back when applying recommendations in which isoniazide has to be given to so many people is the toxicity associated to tuberculosis treatment. In our experience, with over one thousand patients put prophylactically on isoniazide, only 1% presented relevant liver enzymes increase and none was fatal or led to hospitalization.

Ambiguity and softly supported evidence contribute largely to the failure to follow recommendations. Two-step skin test helps to eliminate false negative results by up to 80% in previously BCG vaccinated people in other settings.⁸ Eight percent of the BIOBADASER patients in whom a second test was performed following a negative skin test, became positive. In a population as ours, with a high background annual rate of tuberculosis, this may represent a true prior exposure to mycobacterium infection rather than vaccination. Cost effective alternatives to skin tests in selected populations are Quantiferon and Quantiferon-gold

tests.⁹ However, these tests have not been validated in immune-compromised populations, something that is critical in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases.

Another important issue is whether we should consider all three available molecules equal. It has been suggested that infliximab and adalimumab carry a higher risk than etanercept. Nonetheless, direct comparison has never been reported. At the time of our first report, all patients with tuberculosis had been treated with infliximab, accessible earlier than etanercept and adalimumab in our setting, but some of the most recent cases have occurred in patients treated with any of the three antagonists. Any recommendation to prevent tuberculosis should not make distinction between molecules.

The value of a recommendation lies on its applicability, on the capacity of the clinicians to follow them and, at the end, on the practical results that its implementation has produced. Our experience has shown that, in our setting, our guidelines were highly effective. No other guidelines have proved any effect whatsoever in preventing tuberculosis reactivation.

References

1. Caminero JA, Cayla JA, Lara N, Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:236-242.
2. Spanish Society of Rheumatology. [BIOBADASER: SPANISH REGISTRY FOR ADVERSE EVENTS OF BIOLOGICAL THERAPIES IN RHEUMATIC DISEASES]. <http://biobadaser.ser.es>.
3. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Sanmarti R, Alejandro B, Tena X, Belmonte MA, et al. Rheumatoid Arthritis Is Associated to a Four-Fold Increase in Tuberculosis Infection Incidence in the Pre-Biologics Era. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44:S173
4. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vellido C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:(7)1436-439.
5. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Mola EM. An Active Surveillance of Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors Shows Significant Increase in the Risk for Tuberculosis. Data From a National Database Supported by the Spanish Society for Rheumatology. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46:S529
6. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52:(6)1766-72.

-
7. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Acta Reuma Port* 2006; 31:237-45.
 8. Horowitz HW, Luciano BB, Kadel JR, Wormser GP. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guerin: recent Mycobacterium tuberculosis infection or booster effect? *Am J Infect Control* 1995; 23:181-7.
 9. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-

TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:49-55.

Corresponding author

Loreto Carmona
Unidade de Investigação da Fundação Espanhola de Reumatologia
Sociedad Española de Reumatología, Calle Marqués de Duero, 5 - 1º C, 28001 Madrid
Tel : 91 576 7799, 902 193 102, Fax: 91 578 1133
E-mail: lcarmona@ser.es

XIV Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Lisboa

14 e 15 de Dezembro de 2006

7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

Porto

28-31 de Março de 2007

Limite de Envio de Resumos:

15 de Janeiro de 2007

27th European Workshop for Rheumatology Research

Itália, Florença

22-24 de Fevereiro de 2007

Limite de Envio de Resumos:

10 de Dezembro 2006

IMPORTÂNCIA DO OSSO SUBCONDRA
E DA MEMBRANA SINOVIAL NA PATOGENIA
E NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE

S. Castañeda Sanz
J. Bruges-Armas
G. Herrero-Beaumont

Hospital de la Princesa, Madrid.
Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo, Açores.
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

RESUMO

A osteoartrose (OA) é uma das doenças músculo-esqueléticas mais prevalentes e é causada por um desequilíbrio na homeostasia do condrócito. Apesar do condrócito ser considerado o elemento chave na manutenção da homeostasia da cartilagem, outras estruturas como o osso subcondral e a membrana sinovial estão também envolvidos no desenvolvimento e progressão da OA. De facto, a OA é considerada um exemplo da falência global das estruturas articulares. Neste artigo, faremos a revisão do papel do osso subcondral e da membrana sinovial na patogénese da OA e de quais as possíveis implicações terapêuticas decorrentes desta relação.

Palavras-Chave: Osteoartrose; Osso subcondral; Membrana sinovial; Condroprotecção.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent diseases of the musculoskeletal system, and it is caused by an unbalance in chondrocyte homeostasis. Although the chondrocyte is considered the key element in the maintenance of cartilage homeostasis, other structures like subchondral bone and synovial membrane are also involved in the development and progression of OA. In fact, OA is considered an example of a global failure of joint structures. In this paper, we will review the role of subchondral bone and synovium in the pathogenesis of OA, as well as their possible therapeutic implications.

Keywords: Osteoarthritis; Subchondral bone; Synovial membrane; Chondroprotection.

IMPORTÂNCIA DO OSSO SUBCONDRAE DA MEMBRANA SINOVAL NA PATOGENIA E NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE

S. Castañeda Sanz*, J. Bruges-Armas**, G. Herrero-Beaumont***

A osteoartrose (OA) é um processo de evolução irreversível que resulta de um desequilíbrio na homeostasia condrocitária. Como consequência, existe desigualdade entre degradação e síntese dos distintos componentes da matriz extracelular (MEC), com claro predomínio dos processos catabólicos. Se bem que o condrócito seja o elemento central na manutenção da referida homeostasia, outras estruturas participam também no início e progressão da OA. De facto, fala-se hoje da OA como uma falência ou insuficiência articular global – por comparação com outros órgãos – em que participam todas as estruturas articulares, desde a cartilagem até aos tendões, cápsula e ligamentos, tendo especial importância a interacção entre três elementos: cartilagem hialina, osso subcondral e membrana sinovial, esta última especialmente nas fases mais avançadas.¹⁻³ Nesta revisão vamos centrar no papel que tanto a membrana sinovial como o osso subcondral desempenham na patogénia da OA, assim como as suas possíveis implicações terapêuticas.

OssO subcondral

O osso subcondral (OS) é o tecido subarticular mineralizado que se estende desde o *tide-mark* (frente de mineralização ou união entre a cartilagem calcificada e a não calcificada) até ao início da medula óssea. As suas funções principais consistem em dar suporte à cartilagem articular suprajacente, distribuir a carga mecânica na diáfise cortical subjacente, absorver a tensão contínua dos impactos mecânicos e alimentar as camadas profundas da cartilagem hialina, especialmente no período do crescimento.⁴

O OS inclui pelo menos três estruturas bem di-

ferenciadas: a cartilagem calcificada, o osso lamelar cortical e o osso subcondral trabecular. As duas primeiras são conhecidas na literatura como placa subcondral. Alguns autores consideram também a existência de um osso trabecular subarticular, em continuidade com o OS trabecular, cujos limites não estão bem definidos.⁴⁻⁵ A espessura do OS varia em função da espécie animal, idade, massa corporal, localização e tipo de articulação. Assim, a espessura do OS ao nível do prato tibial humano pode chegar aos 2-3 mm na zona de maior carga. O OS é muito vascularizado, ainda que a maioria dos vasos não alcancem a cartilagem calcificada e, exceptuando situações de doença, nenhum penetra na cartilagem hialina.⁴ A cartilagem calcificada pode aumentar de espessura por ossificação endocondral, contribuindo para a esclerose observada nas radiografias de doentes com OA. Desta forma, o OS pode aumentar a sua espessura por aposição directa de osso (modelação óssea) e/ou aumentar a sua densidade através da remodelação óssea, contribuindo ambos os factores para o aumento da «densidade aparente» desta zona do osso. Em condições fisiológicas, o crescimento, modelação e remodelação óssea ocorrem constantemente ao longo da vida, embora a sua actividade seja diferente nos três tecidos mineralizados mencionados, com diferente resultado sobre a massa, geometria e mecânica articular⁵ (Quadro I). O conteúdo mineral e as características densitométricas do OS não estão bem estudados. Recentemente, o nosso grupo identificou o conteúdo e densidade mineral óssea (DMO) nesta região anatómica, num modelo animal, encontrando valores de DMO intermédios entre o osso trabecular e o cortical.⁶

O processo de ossificação endocondral ocorre normalmente ao longo de toda a vida, dando lugar na OA ao avanço e perda de ondulação do *tide-mark*, à duplicidade da frente de mineralização e ao aumento de espessura da cartilagem calcificada, que pode atingir até 25% da espessura total da cartilagem (em condições normais a relação entre ambos costuma ser de 10 para 1).⁷ Estas alterações

*Staff de Reumatologia. Serviço de Reumatologia. Hospital de la Princesa. Madrid

**Director do Serviço Especializado de Epidemiologia e Biologia Molecular (SEEBMO), Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo. Açores

***Serviço de Reumatologia. Chefe da Unidade de Investigação Osteoarticular. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Quadro I. Adaptação biomecânica dos diferentes componentes mineralizados do osso subcondral (modificado da referência 5).

Compartimento ósseo	Tipo de adaptação	Mecanismo predominante	Consequência biomecânica
Cartilagem calcificada	Crescimento	Formação de osso	Aumento da massa óssea
Placa subcondral corticalizada	Modelação óssea	Activação – Formação/ Activação – Reabsorção	Aumento da massa óssea + alteração da forma / geometria
Osso subcondral trabecular	Remodelação óssea	Activação – Reabsorção – Formação	Manutenção da forma e massa ósseas

Enquanto no osso subcondral trabecular, os mecanismos de activação, reabsorção e formação se sucedem de forma coordenada e sequencial, esta sucessão não ocorre a nível da placa subcondral corticalizada, onde a formação e reabsorção ósseas estão habitualmente descoordenadas.

conferem maior rigidez à cartilagem calcificada e maior sobrecarga à cartilagem suprajacente, o que favorece o desenvolvimento da OA.

Contudo, e se bem que a densidade aparente do OS seja significativamente maior nos doentes artrósicos do que nos indivíduos normais ou osteoporóticos, a densidade mineral óssea real é significativamente menor devido a uma deficiente mineralização do referido tecido.⁸ É esta densidade aparente a que normalmente vemos nas radiografias dos doentes com artrose e esclerose subcondral.

Existe uma controvérsia não resolvida sobre a relação entre duas entidades de elevada prevalência: OA e osteoporose (OP), e que tem importantes e evidentes implicações terapêuticas.

Hoje em dia, a maior parte dos estudos clínicos sugere uma relação inversa entre OA e OP.⁹⁻¹¹ No estudo Framingham, a DMO da anca foi 5-9% mais elevada em mulheres com OA grau 1-2 do que em controlos sem OA.¹² Esta relação inversa entre OA e OP poderia reflectir uma diferença de qualidade óssea entre ambas as entidades. Existem, porém, algumas variáveis confundentes que podem explicar *per se* esta relação de mútua exclusão.¹³ Existem ainda, em alguns destes estudos clínicos, viés de selecção que invalidam ou criam incertezas relativamente aos resultados esperados. Assim, a maioria destes estudos não foram aleatorizados de forma adequada, em alguns faltam inclusivamente os controlos emparelhados adequados, os tamanhos das amostras são por vezes extremamente pequenos e o diagnóstico de OA estabelece-se de forma incorrecta, baseado exclusivamente na clínica e sem confirmação radiológica em alguns deles.⁴

Radin e Rose propuseram uma teoria biomecânica, segundo a qual um aumento na densidade óssea do OS aumentaria paralelamente a rigidez do referido tecido.¹⁴ Isto provocaria uma diminuição das suas propriedades viscoelásticas e reduziria a sua capacidade de amortizar as cargas com a consequente sobrecarga e deterioração da cartilagem suprajacente.¹⁵ Posteriormente, e à medida que a OA progride, produz-se OP sub-articular multifactorial, que ocasiona o aparecimento de microfracturas no OS e microfissuras na cartilagem calcificada, cuja intenção reparadora potencia a angiogénese, com formação e invasão de novos vasos que penetram ao nível da cartilagem calcificada, contribuindo para o aumento da sua espessura, esclerose subcondral e progressão da OA.⁴⁻⁵ Este crescimento vascular ocasiona um aumento na produção de factores angiogénicos, que activam metaloproteinases (MMPs), as quais irão causar maior reabsorção da cartilagem e calcificação da placa subcondral. Todos estes fenómenos originam um osso e cartilagem ainda mais rígidos, com perpetuação do processo degenerativo.

Resumidamente, poderíamos concluir dos estudos existentes, que a presença de OP poderia prevenir ou retardar o início da OA, porém, posteriormente, teria o efeito contrário, aumentando de forma evidente a progressão da doença.

Recentemente, o grupo de Pelletier sugeriu uma hipótese interessante que postula o aumento na remodelação óssea do OS como base patogénica da OA.¹⁶ Segundo estes autores, um aumento na remodelação óssea subcondral conduziria à deterioração ou perda da MEC da cartilagem e iniciaria uma tentativa de reparação estrutural, quer por

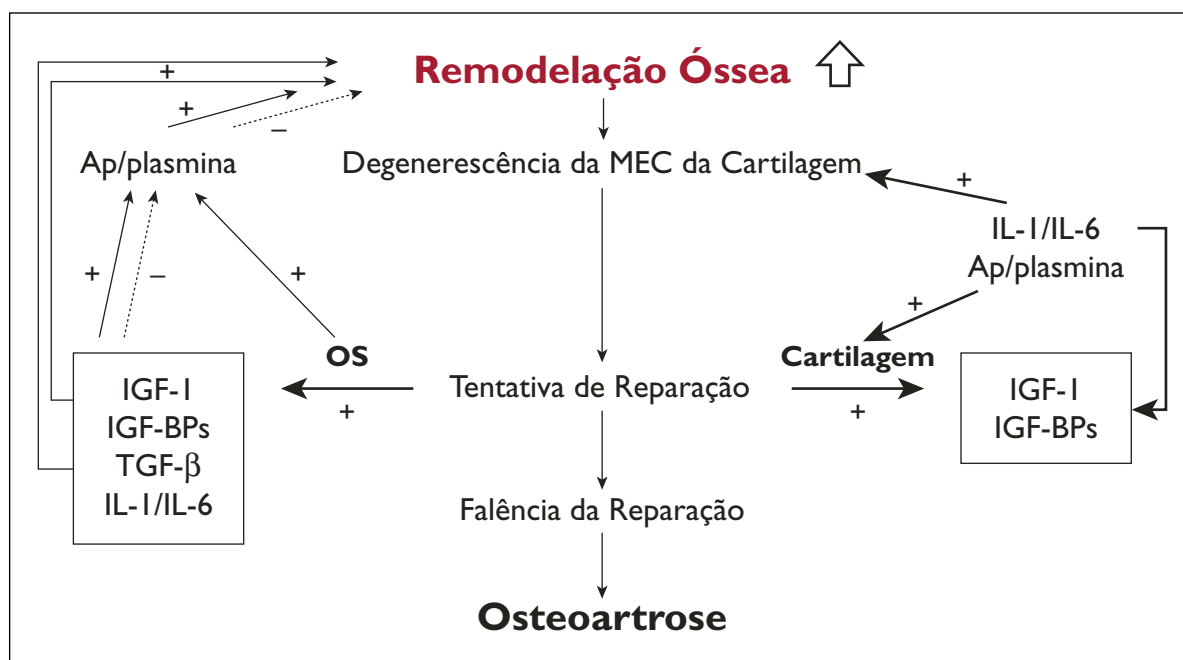


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na remodelação do osso subcondral artrósico e possível interação com a cartilagem (reproduzido da referência 16).

MEC: matriz extracelular da cartilagem; Ap/plasmina: ativador do plasminogénio-plasmina; IGF-I: factor de crescimento insulínico I; IGF-BPs: proteínas de união ao IGF-I; TGF- β : factor transformador do crescimento β ; IL-1 e 6: interleucinas 1 e 6; OS: osso subcondral.

parte da própria cartilagem (condrócitos), quer do OS subjacente. Neste ponto crítico pode ocorrer uma de duas situações: os processos anabólicos e reparadores corrigem o dano estabelecido ou, se o ponto crítico for ultrapassado, aumentam a destruição articular e a progressão da OA (Figura 1).

A confirmação desta sequência de factos tem importantes implicações terapêuticas, já que se coloca a possibilidade da utilização de fármacos anti-reabsortivos com a intenção de frenar a remodelação óssea. De facto, existem estudos observacionais e em experimentação animal que demonstram a utilidade dos estrogénios como redutores da velocidade de progressão da OA após a menopausa,¹⁷⁻²⁰ ainda que tivesse mais interesse a utilização de bifosfonatos e alguns anti-inflamatórios não esteroides com capacidade de inibir a reabsorção óssea, como explicaremos de seguida.

Papel da membrana sinovial na osteoartrose

Até há relativamente pouco tempo considerava-se que a participação da membrana sinovial na OA era mínima, secundária e apenas nas fases tardias.¹⁸ Porém, existe sinovite nos estádios precoces da OA.¹⁹ De facto, a participação da membrana si-

Quadro II. Mediadores de inflamação na artrose

- **Proteases:**
MMPs: collagenases; gelatinases; estromelisinases
Outras: agrecanases; activador do plasminogénio/plasmina e catépsinas.
- **Citocinas catabólicas e pró-inflamatórias:**
IL-1 α ; IL-1 β ; TNF- α ; IL-6; IL-8; IL-17; IL-18; MCP-1; quimocinas.
- **Citocinas reguladoras:**
IL-4 ; IL-10 ; IL-13.
- **Factores condrogénicos e de crescimento:**
IGF-I; TGF- β ; FGF; PDGF; EGF; BMPs.
- **Radicais livres:** ON e derivados.
- **Eucosanóides:** PGE2 e leucotrienos: LTB4; LTC4.

MMPs: metaloproteínases; IL: interleucinas; TNF: factor de necrose tumoral; MCP-1: proteína quimiotática para os monócitos; IGF-I: factor de crescimento insulínico I; TGF- β : factor transformador do crescimento β ; FGF: factor de crescimento fibroblástico; PDGF: factor de crescimento plaquetar; EGF: factor de crescimento epidérmico; BMPs: proteínas ósseas morfogénicas; ON: óxido nítrico; PGE2: prostaglandina E2; LTB4 e LTC4: leucotrienos B4 e C4

novial na OA pode ser de extrema importância no processo de cronicidade e na perpetuação da lesão articular, já que a membrana sinovial activada sintetiza e liberta múltiplos mediadores de inflamação, como proteases, citocinas pró-inflamatórias, mediadores lipídicos e radicais livres que modulam o metabolismo condrocitário com claro predomínio dos fenómenos catabólicos^{3,21} (Quadro II). Entre os mediadores da inflamação que intervêm no catabolismo articular, cabe destacar o papel de algumas MMPs (colagenases 1 e 3, estromielisinas, etc.), agrecanases, citocinas catabólicas da família da interleucina (IL) -1 (IL-1 α , IL-1 β) e do factor de necrose tumoral (TNF), radicais livres como o monóxido de azoto (NO) e eicosanóides como a prostaglandina (PG) E2 e leucotrieno (LT) B4. Origina-se, assim, um ciclo vicioso com maior degradação da cartilagem, libertação de mais mediadores pró-inflamatórios e destruição progressiva da MEC.

As mudanças morfológicas observadas na membrana sinovial artrósica nas fases avançadas da doença mostram proliferação de células mononucleares, incluindo linfócitos activados (T, e em menor grau, B), hiperplasia sinovial, aumento da angiogénese e da osteoclastogénese nas zonas de erosão óssea, muito semelhantes aos encontrados nas artropatias inflamatórias, e em particular na artrite reumatóide. Nestas fases avançadas, libertam-se pequenos fragmentos de colagénio na cavidade articular, assim como microcristais provenientes da degradação da cartilagem, sendo identificados mais frequentemente os de pirofosfato de cálcio e os de hidroxiapatite de cálcio.²³ Todos estes fenómenos induzem maior síntese de citocinas inflamatórias pelos fibroblastos e macrófagos, que perpetuam e conduzem a um processo irreversível de degenerescência da cartilagem. O tecido sinovial é também capaz de sintetizar IL-6, um factor relevante na inflamação e consequente destruição óssea. Por outro lado, a membrana sinovial da OA aumenta também a síntese de citocinas reguladoras e anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citocinas diminuem a produção de IL-1 β , TNF- α e MMPs, inibem a PGE2, e aumentam os níveis de TIMP-1 e de IL-1Ra.²⁴⁻²⁵ Nas fases finais da OA, a membrana sinovial desenvolve uma resposta inflamatória que contribui de forma decisiva para a patogenia e expressão clínica da doença.

OssO subcondral e membrana sinovial como alvos terapêuticos na OA

Se tivermos em conta a hipótese anteriormente

exposta em relação ao possível papel patogénico que a remodelação óssea poderia desempenhar nas fases precoces da OA, parece razoável pensar que os fármacos anti-reabsortivos poderiam ser de grande utilidade. Contudo, se a rigidez óssea subcondral fosse o factor patogénico predominante, estes fármacos seriam provavelmente prejudiciais. Como efeito adicional, e porque quer a modelação como a remodelação óssea são responsáveis pela adaptação geométrica da articulação às novas condições mecânicas, os agentes anti-reabsortivos poderiam ter um efeito deletério adicional. Não obstante, e apesar destas consequências teóricas adversas, existem estudos em diversos modelos animais e em humanos que confirmam a utilidade dos fármacos anti-reabsortivos como alternativa eficaz no tratamento da OA.

Assim, demonstrou-se que o ácido zoledrónico previne a lesão na cartilagem num modelo de OA do joelho induzida por quimiopapaína em coelhos.²⁶ O risedronato parece desempenhar um efeito protector sobre as propriedades biomecânicas num modelo de OA do joelho induzido pela ressecção do ligamento cruzado anterior (LCA) em coelhos;²⁷ porém o estudo mais consistente é o que demonstra a utilidade do alendronato de sódio para prevenir a osteofitose e progressão da lesão cartilaginosa em ratos (Hayami et al.).²⁸ Nos humanos, o etidronato mostrou também um efeito analgésico na espondilartrose e na gonartrose.²⁹ Finalmente, o clodronato, administrado por via intra-articular, demonstrou eficácia na redução da sinovite secundária à OA avançada, ao diminuir os níveis de PGE2 intra-articular.³⁰

Outros fármacos que demonstraram eficácia como anti-reabsortivos e «condroprotectores» são alguns anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) como o carprofeno e os inibidores do sistema ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase (COX/LOX). Concretamente, o carprofeno reduz a deterioração da cartilagem ao longo do tempo, bem como diminui a reabsorção óssea e o número de unidades de remodelação de forma significativa. A nível bioquímico, observa-se uma redução nos níveis de IGF-1, do factor activador do plasminogénio e uma diminuição na produção de TGF- β pelos osteoblastos.³¹

Hoje em dia estão a ser desenvolvidos novos AINEs, entre os quais se destacam os inibidores dos leucotrienos e os inibidores do sistema COX/LOX, de que é exemplo a licofelona.³² Num modelo experimental de artrose provocada pela secção do

LCA em cães, a licofelona demonstrou um evidente efeito anti-reabsortivo no OS, reduzindo também os níveis da MMP 13 e da cathepsina κ , o que poderia interpretar-se como «efeito condroprotector», se bem que façam falta mais estudos que confirmem estes dados preliminares.³³

Na membrana sinovial, os resultados de um grande número de estudos indicam que o objectivo mais interessante e imediato seria bloquear o efeito das citocinas catabólicas mais relevantes na patogenia da OA e aumentar ou potenciar os antagonistas dos receptores das ditas citocinas (Quadro III). De seguida detalharemos algumas das estratégias mais prometedoras no tratamento da OA a nível da membrana sinovial:

1. Inflamação e citocinas: Porque a IL-1 β tem um

Quadro III. Mediadores de inflamação como alvo terapêutico na artrose

- **Antagonistas / inibidores das citocinas pró-inflamatórias:**
IL-1Ra intra-articular.
Inibidores da ECI ou caspase 1.
Receptores solúveis da IL-1 e do TNF.
Anticorpos anti-TNF e anti-IL-1.
- **Citocinas reguladoras e anti-inflamatórias:**
IL-4; IL-10; IL-13.
- **Factores condrogénicos e de crescimento:**
IGF-I e TGF- β .
- **Inibidores de sinalização intracelular:**
Inibidores das quinases e dos factores de transcrição nuclear.
- **Inibidores das metaloproteinases:**
Quelantes de metais pesados; minociclina e doxiciclina; TIMPs.
- **Inibidores da apoptose:**
Inibidores das caspases.
- **Radicais livres e COX-2:**
Inibidores da ON sintetase.
- **Eucosanóides:**
Inibidores da PGE2 e dos leucotrienos.

IL: interleucina; TNF: factor de necrose tumoral; IL-1Ra: antagonista do receptor da IL-1; ECI: enzima conversora da IL-1; IGF-I: factor de crescimento insulínico I; TGF- β : factor transformador do crescimento β ; TIMPs: inibidores tecidulares das metaloproteinases; ON: óxido nítrico; PGE2: prostaglandina E2.

papel patogénico relevante na progressão da OA, parece razoável utilizar agentes que inativem a sua actividade biológica.³⁴⁻³⁶ Assim, pode-se reduzir a sua actividade a nível celular mediante a utilização de antagonistas do receptor da IL-1 ou através da utilização dos seus receptores solúveis.³⁷ As acções da IL-1 podem também bloquear-se interferindo com os seus mecanismos de sinalização intracelular.³⁸⁻³⁹ Vários estudos *in vitro* demonstraram que o IL-1Ra reduz vários processos catabólicos dependentes da IL-1. A administração intra-articular de IL-1Ra parece diminuir a progressão da OA em modelos animais.⁴⁰ Recentemente, comprovou-se que a transfecção do gene do IL-1Ra em joelhos artrósicos de cães e coelhos, reduz a progressão das lesões artrósicas.⁴¹⁻⁴² Outra forma de inactivar o sistema IL-1 é através da inibição da enzima de conversão da IL-1 β ou caspase-1 (ECI). Como é sabido, a ECI transforma a pró-forma inactiva de IL-1 na sua forma activa madura, admitindo-se, por isso, a possibilidade da utilização dos inibidores da ECI no tratamento da OA.⁴³ Por esse motivo, foram utilizados inibidores da ECI por via oral com resultados preliminares promissores em doentes com artrite reumatóide (resultados não publicados). Existem também trabalhos que mostram a utilidade dos receptores solúveis da IL-1 e do TNF- α . Outra alternativa terapêutica seria a utilização de citocinas reguladoras anti-inflamatórias como as IL-4, IL-10 e IL-13.

2. Mecanismos de sinalização intracelular: Outra forma de contrariar os efeitos catabólicos das citocinas pró-inflamatórias inclui a inibição dos seus mecanismos de sinalização intracelular ao nível das cinases proteicas ou dos factores de transcrição celular. Assim, o inibidor selectivo do P38 reduz a progressão estrutural num modelo de artrite em ratos.⁴⁴ A inibição selectiva do ERK 1/2 por via oral poderia reduzir a progressão da OA num modelo experimental de coelhos, ao diminuir a síntese de MMPs.⁴⁵ Existem também trabalhos nos quais o bloqueio foi efectuado ao nível da união nuclear dos factores de transcrição como nos casos do NF- κ B e do AP-1.⁴⁶

3. Metaloproteinases: Constituem uma via final comum implicada directamente na deterioração e destruição da cartilagem, pelo que a sua inibição se poderia considerar essencial no tratamento da OA. Alguns autores consideram os

fármacos que actuam a este nível como fármacos realmente modificadores da doença. Neste grupo incluem-se determinados inibidores químicos, como os quelantes de metais pesados, por exemplo o zinco e o cálcio, ou as tetraciclina (minociclina e doxiciclina). Contudo, estes fármacos causam frequentemente efeitos colaterais, motivo pelo qual se investigam neste momento inibidores selectivos de algumas MMPs.

4. Radicais livres e COX-2: O NO e os seus subprodutos são capazes de provocar lesão e destruição tecidual através de múltiplos mecanismos.⁴⁷ Em primeiro lugar, o NO induz a morte dos condrócitos por apoptose.⁴⁸ Também estimula a síntese e a actividade de várias MMPs e inibe a síntese do colagénio e dos proteoglicanos.³⁶⁻³⁷ O NO aumenta a actividade da COX-2 e secundariamente a resposta inflamatória.⁴⁹ A inibição da síntese do NO converteu-se portanto num dos principais objectivos do tratamento sintomático e modificador da OA. Um estudo recente mostra a utilidade de um inibidor específico da sintetase do NO administrado oralmente num modelo de artrose em cães.⁴⁷ A inibição selectiva da COX-2 bloqueia a apoptose induzida pelo NO.⁵⁰ Já comentámos também a utilidade dos inibidores dos leucotrienos para frenar a progressão da OA.

Em resumo, poderíamos dizer que a OA constitui um campo apaixonante em expansão para a investigação e desenvolvimento de novos fármacos. O osso subcondral e a membrana sinovial representam duas estruturas fundamentais na patogenia da doença, pelo que também constituem alvos interessantes a explorar com novos fármacos capazes de modificar a evolução desta doença.

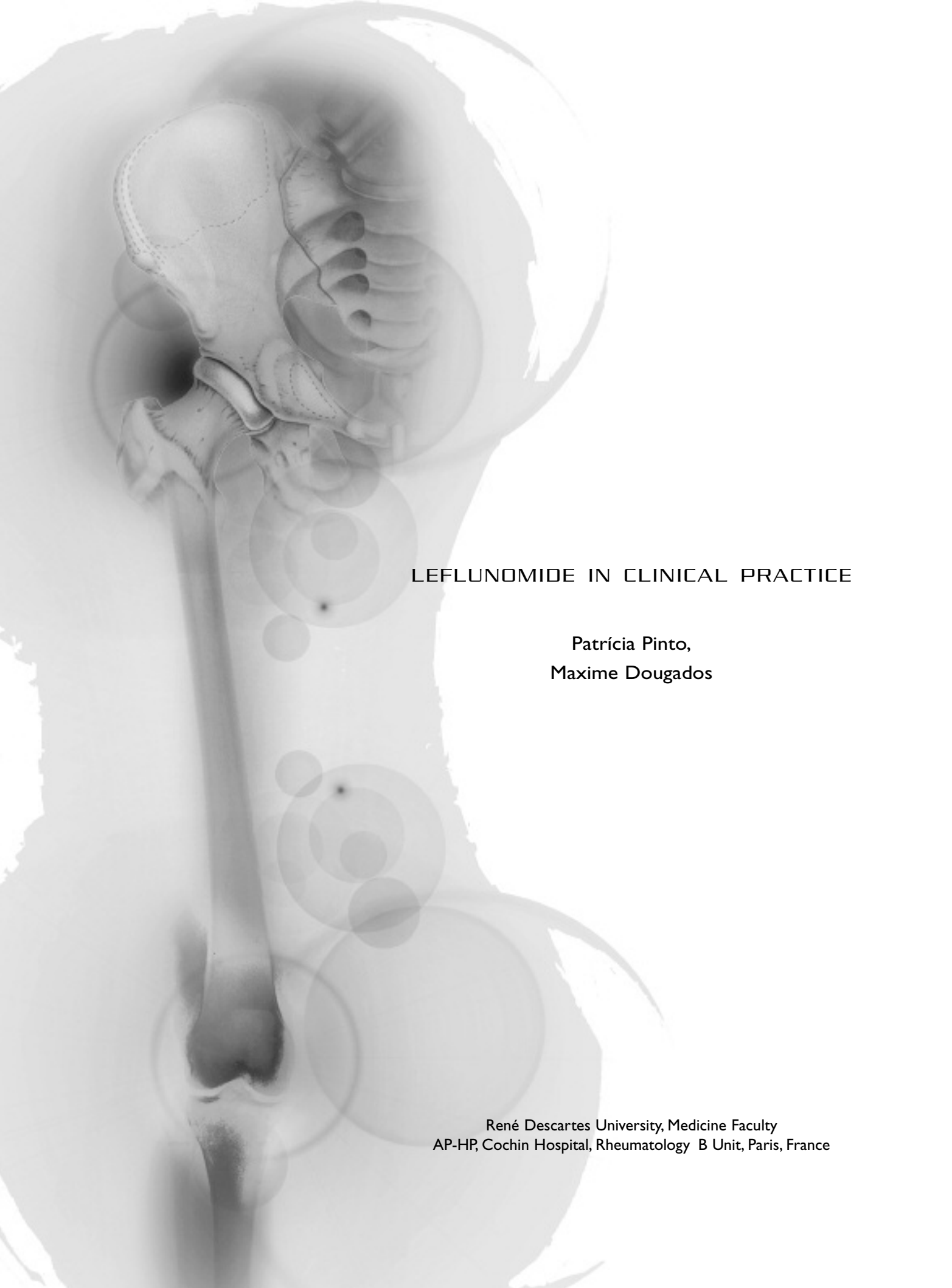
Referências

- Brandt K, Lohmander LS, Doherty M. Pathogenesis of osteoarthritis: the concept of osteoarthritis as failure of the diarthrodial joint. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 70-74.
- Blanco-García FJ, Fernández López JC, Galdo Fernández F. Artrosis. Medicina (ed. española) 2005; 9: 2098-2107.
- López Armada, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad?. Rev Esp Reumatol 2004; 31: 379-393.
- Burr DB. Subchondral bone. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 144-156.
- Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2004; 12: S20-S30.
- Castañeda S, Largo R, Calvo E et al. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. Skeletal Radiol 2006; 35: 34-41.
- Burr DB, Schaffler MB. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthritis: Quantitative microscopic evidence. Microsc Res Tech 1997; 37: 343-357.
- Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. J Bone Miner Res 1997; 12: 614-651.
- Dequeker J. The relationship between osteoporosis and osteoarthritis. Clin Rheum Dis 1985; 11: 271-296.
- Pogrand H, Rutenberg M, Makin M, Robin G, Mencil J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip joint and osteoporosis: a radiological study in a random population sample in Jerusalem. Clin Orthop Rel Res 1982; 164: 130-135.
- Verstraeten A, van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. Clin Orthop Rel Res 1991; 264: 169-177.
- Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. Arthritis Rheum 1993; 36: 1671-1680.
- Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 13-22.
- Radin EL, Paul IL, Rose RM. Mechanical factors in osteoarthritis. Lancet 1972; 519-522.
- Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. Clin Orthop Rel Res 1986; 213: 34-40.
- Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1999: 156-187.
- Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. Ann Rheum Dis 1997; 56: 432-434.
- Reginster JY, Kvasz A, Bruyere O, Henrotin Y. Is there any rationale for prescribing hormone replacement therapy (HRT) to prevent or to treat osteoarthritis? Osteoarthritis Cart 2003; 11: 87-91.
- Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. Joint Bone Spine 2003; 70: 257-262.
- Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, Carlson CS. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys. Arthritis Rheum 2002; 46: 1956-1964.
- van den Berg WB, van der Kraan PM, van Beuningen HM. Synovial mediators of cartilage damage and repair in OA. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 157-167.
- Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman P. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. J Rheumatol 1997; 24: 365-371.
- Schumacher HR Jr. Synovial inflammation, crystals and osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 1995; 43: 101-103.
- Alaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Clou-

- tier JM, Martel-Pelletier J. Differential effects of IL-8, LIF (pro-inflammatory) and IL-11 (anti-inflammatory) on tnfr-alpha-induced PGE(2) release and on signalling pathways in human OA synovial fibroblasts. *Cytokine* 1999; 11: 1020-1030.
25. Jovanovic D, Pelletier JP, Alaaeddine N et al. Effect of IL-13 on cytokines, cytokine receptors and inhibitors on human osteoarthritic synovium and synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 40-49.
 26. Muehleman C, Green J, Williams JM, Kuettner KE, Thonar EJ, Sumner DR. The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 226-233.
 27. Doschak MR, Wohl GR, Hanley DA, Bray RC, Zernicke RE. Antiresorptive therapy conserves some periarticular bone and ligament mechanical properties after anterior cruciate ligament disruption in the rabbit knee. *J Orthop Res* 2004; 22: 942-948.
 28. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1193-1206.
 29. Fujita T, Fujii Y, Okada SE, Miyauchi A, Takagi Y. Analgesic effect of etidronate on degenerative joint disease. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 251-256.
 30. Cocco R, Tofi C, Fioravanti A et al. Effects of clodronate on synovial fluid levels of some inflammatory mediators, after intra-articular administration to patients with synovitis secondary to knee osteoarthritis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1999; 75: 71-76.
 31. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV et al. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2893-2902.
 32. Arboleya L. Inhibidores de los leucotrienos: los nuevos antiinflamatorios en el tratamiento de la artrosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 451-452.
 33. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone* 2004; 34: 27-38.
 34. Van de Loo FAJ, Joosten LA, van Lent PL, Arntz OJ, van den Berg WB. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen and zymosan induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 164-172.
 35. Plows D, Probert L, Georgopoulos S, Alexopoulou L, Kollias G. The role of tumor necrosis factor (TNF) in arthritis: studies in transgenic mice. *Rheumatol Eur* 1995; Suppl 2: 51-54.
 36. Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 263-268.
 37. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1237-1247.
 38. Firestein GS, Manning AM. Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 609-621.
 39. Dhillon AS, Kolch W. Untying the regulation of the Raf-1 kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002; 404: 3-9.
 40. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis: suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1535-1544.
 41. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Gene therapy for osteoarthritis: new perspectives for the twenty-first century. *Clin Orthop* 2000; 379 (Suppl): S262-272.
 42. Pelletier JP, Caron JP, Evans CH et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by IL-1Ra using gene therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1012-1019.
 43. Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Interleukin-1 -converting enzyme/ /Caspase-1 in human osteoarthritis tissues: Localization and role in the maturation of IL-1 and IL-18. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1577-1587.
 44. Badger AM, Griswold DE, Kapadia R et al. Disease-modifying activity of SB-242235, a selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase, in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 175-183.
 45. Pelletier JP, Moldovan F, Fernandes JC, Schrier D, Flory C, Martel-Pelletier J. In vivo selective inhibition of ERK 1/2 in rabbit experimental osteoarthritis is associated with a reduction in the progression of articular tissue structural changes and metalloprotease inhibition. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S305.
 46. Fahmi H, Di Battista JA, Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Martel-Pelletier J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1beta-induced nitric oxide and matrix metalloproteinase 13 production in human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 595-607.
 47. Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1275-1286.
 48. Blanco FJ, Ochs RL, SchwarzH, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol* 1995; 146: 75-85.
 49. Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol* 1999; 26: 2002-2014.
 50. Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F, Pelletier JP. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2000; 165: 3402-3410.

Endereço para correspondência

G. Herrero-Beaumont. Serviço de Reumatologia.
Fundación Jimenez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid – 28040.
E-mail: gherrero@fjd.es



LEFLUNOMIDE IN CLINICAL PRACTICE

Patrícia Pinto,
Maxime Dougados

René Descartes University, Medicine Faculty
AP-HP, Cochin Hospital, Rheumatology B Unit, Paris, France

ABSTRACT

Leflunomide (LEF) is a prodrug that is rapidly converted to its active metabolite A77 1726, that inhibits *the novo* pyrimidine nucleotide biosynthesis, mediated especially by the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH).

DMARD properties were documented in rheumatoid arthritis with efficacy, safety and limiting of radiological progression demonstrated in multiple studies.

LEF has been also used in other autoimmune diseases, like Psoriatic Arthritis, Wegener granulomatosis, Systemic Lupus Erythematosus, Sarcoidosis and others.

This article reviews the place of LEF in clinical practice and outlines its potential applications beyond the officially recognized indication: rheumatoid arthritis (RA)

Keywords: Leflunomide; Clinical trials; Rheumatic diseases

RESUMO

A Leflunomida (LEF) é uma pró-droga que é rapidamente convertida no seu metabolito activo, o A77 1726, que inibe a síntese de novo dos nucleotidos de pirimidina. Esta acção é mediada fundamentalmente pela enzima dihidroorotato desidrogenase.

As suas propriedades de fármaco modificador de doença foram comprovadas na Artrite Reumatóide, nomeadamente a sua eficácia, segurança e limitação da progressão radiológica.

A LEF foi também utilizada em outras patologias autoimunes como a Artrite Psoriática, a Granulomatose de Wegener, o Lúpus Eritematoso Sistémico, a Sarcoidose e outras.

Neste artigo os autores reviram o papel da LEF na prática clínica e salientam as possíveis utilizações, assim como o seu papel na indicação oficialmente reconhecida: Artrite Reumatóide.

Palavras-Chave: Leflunomida; Ensaios clínicos; Doenças reumáticas

LEFLUNOMIDE IN CLINICAL PRACTICE

Patrícia Pinto, Maxime Dougados*

Introduction

Leflunomide (N- (4-trifluoromethylphenyl) – 5 – methylisoxazol - 4 – carboxamide) is a selective inhibitor of *de novo* pyrimidine nucleotide biosynthesis by blocking the rate limiting enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), thereby preventing DNA synthesis. T cells preferentially use this enzyme in pyrimidine synthesis.¹

It is a prodrug that is metabolized in the gut wall and liver to the active metabolite A77 1726.¹

Leflunomide (LEF) was reported to inhibit the production of tumour necrosis factor, interleukin 1, reactive oxygen radicals and matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) by human synovial cells, in vivo and vitro.^{2,3}

This article reviews the place of LEF in clinical practice and outlines its potential applications beyond its officially recognized indication: rheumatoid arthritis.

Leflunomide in Rheumatoid Arthritis (RA)

In Rheumatoid Arthritis LEF has been shown to fulfil the Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials (OMERACT) definition of a disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD): reducing the signs and symptoms of active inflammation; inhibiting structural damage; and improving physical function. It has been shown to improve functional ability as early as 4 weeks after the start of treatment, with a sustained long term efficacy for up to 40 weeks. It has proved to be effective in early and late disease, regardless of whether patients have received other disease modifying anti rheumatic drugs (DMARD) previously.⁴⁻¹⁶

Leflunomide in Monotherapy**Leflunomide versus placebo**

The randomized clinical trial (RCT), by Mladeno-

vic *et al*, comparing three different doses of LEF with placebo at 24 weeks showed that patients in the LEF group were two times more likely to reach ACR20 criteria at 6 months than patients in the placebo group (60% of LEF patients versus 27% of placebo patients) and at 12 months (53% versus 26%). Similarly, an ACR50 was seen in 29% and 34% of LEF patients, and 11% and 8% of placebo-treated patients at the same time points.⁴

Kalden *et al*, reported that LEF-treated patients showed a significant improvement in disability, assessed by the mean Health Assessment Questionnaire (HAQ) score which decreased at 12 months by 0.37 compared with an increase of the placebo HAQ scores of 0.06.⁷

LEF significantly delayed radiographic changes of hand joints as measured by Sharp /van der Heijde modified score (1.9units/year *versus* 7.5units/ /year), as well as improved functional ability and health status¹⁵.

Leflunomide versus sulphasalazine

In a study performed by Smolen *et al*, 358 patients were randomly assigned to LEF (100 mg daily on days 1-3, then 20 mg daily), placebo or sulphasalazine (SLZ, 0.5 g daily, titrated progressively to 2.0 g daily at week 4). There were no statistically significant differences between LEF and SLZ in most of the clinical outcomes: tender and swollen joints, investigator and patient overall assessments.^{11,12} However, LEF did better than SLZ in the ACR20 response rate, at 24 months (48% vs 44%).⁶

There was a significant difference between the LEF and SLZ groups regarding CRP (51% versus 32% reduction), while the improvement in ESR was significantly better in SSZ-treated group than in the LEF group (33% reduction versus 13%).

Improvement in functional ability as assessed by changes in the Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores was observed in both groups at 6, 12 and 24 months, with a greater reduction in the LEF group (44%, 50% and 59%) than in the SSZ group (30%, 45% and 39%).⁷

The radiographic effect of LEF administration

*René Descartes University, Medicine Faculty; AP-HP, Cochin Hospital, Rheumatology B Unit, Paris, France

was not statistically significantly different from that of SSZ administration at 6 months and 12 months.¹²

Leflunomide *versus* methotrexate

The efficacy and safety of LEF treatment compared with methotrexate (MTX) treatment was assessed in three major RCT^{8,9,10}

The Strand *et al* 52 weeks trial, with 482 patients, showed that the ACR 20 rates in the LEF and MTX treatment groups were statistically equivalent (41% *vs.* 35%).⁹ However, MTX treatment resulted in significantly more improvement in the four primary clinical efficacy end-points (tender and swollen joints, physician and patient global assessment) than LEF in the first year of treatment, although this distinction was not significant after 2 years of treatment.¹⁰ These differences in outcome were not observed in the trial conducted by Emery *et al*.⁸ This discrepancy of results could be explained by differences

in the recruitment of patients and by the use of folate supplement. Patients in the Strand *et al* trial had longer disease duration than those in the Emery *et al* trial (mean disease duration of 6.5-7.0 *vs.* 3.7-3.8, respectively). Secondly, the use of folate supplementation was mandatory in the Strand *et al* trial but was taken by less than 10% of the subjects in the Emery *et al* trial. Folate supplement may decrease the efficacy as well the toxicity of MTX.^{5,13}

It was reported that the time to reach ACR20 response was shorter in patients receiving LEF than in MTX-treated patients (74±80 days *versus* 101±92, $p<0.05$).^{8,9,10}

In the above described RCT patients in both treatment groups showed little or no progression of radiographic damage. Neither erosion or joint space narrowing scores were significantly different^{12,13}.

In another study, in which a subset of patients

Table I. Studies of leflunomide efficacy in RA treatment

Study	Year	n° of subjects	Type	Interventions	Duration	Outcome measures
Mladenovic	1995	206	Double blind RCT	LEF 100 mg/day for 1 day then 25 mg/day; placebo	24 week	ACR20 Paulus criteria Adverse events
Smolen	1999	357	Double blind RCT	LEF 100 mg/day for 3 days then 20mg/day; SSZ 2g/day placebo	24 weeks	ACR20, ACR50, Paulus criteria, X-ray, adverse events
Scott (year 2 extension of Smolen study)	2001	197 (6-12mo) 146 (12-24mo)	Double blind RCT	LEF 20 mg/day; SSZ 2g/day	18 months	ACR20, ACR50, ACR 70, X-ray, function, adverse events
Strand	1999	482	Double blind RCT	LEF 100 mg/day for 1 day then 20 mg/day; MTX 7.5-15mg/wk Placebo	12 months	ACR20, ACR50, ACR70, X-ray
Emery	2000	999	Double blind RCT	LEF 100 mg/day for 1 day then 20 mg/day; MTX 7.5-15mg/wk	12 months	ACR20 and Paulus criteria, X-ray adverse events
Cohen (year 2 extension of Strand study)	2001	199	Double blind RCT	LEF 10-20 mg/day; MTX 15-20mg/wk with folate	12 months	ACR20, ACR50, ACR70, X-ray, function and HRQOL, adverse events
Sharp	2000	Smolen Strand e Emery studies	Combined analysis progression	Evaluation of radiographic		radiographs of the hands and feet of 3 RCT

initially treated with LEF or MTX for 12 weeks, were submitted to dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (DEMRI) with a comparison at baseline and at 16 weeks, it was reported that despite indistinguishable in terms of ACR response, the initial rate of synovial and maximal signal intensity enhancement showed significant improvement in LEF-treated patients and a slight deterioration in the MTX group.¹⁵

Leflunomide in Combination Therapy

Incomplete response to DMARD monotherapy in RA is frequently observed. Antirheumatic drugs used in combination therapy should have complementary biological effects, non-additive toxicity, an acceptable dosing schedule, a rapid onset of action and should be cost-effective.¹⁶

According to the opinion of an International Rheumatology Expert Panel (*Kalden J, Smolen J, Emery P, Riel P, Dougados M, Strand C and Breedveld F*) who met in Paris in May 2003 LEF can be used in combination therapy: 61% of the Expert Panel would use LEF with MTX, 71% with SLZ, 43% with infliximab, 33% with adalimumab, 19% with etanercept and 38% with anakinra.¹⁶

Most studies of LEF in combination with DMARDs therapy and biological agents have been conducted in patients who have failed treatment with MTX.

Combination with non steroidal anti-inflammatory drugs

The active metabolite of leflunomide inhibits P450 cytochrome which is necessary for non steroidal ant inflammatory drugs (NSAID) metabolism, however published clinical trials suggest that NSAID can be safely used with LEF. There are no clinical studies that specifically assessed the combination of COX-2 selective NSAID and LEF.

Combination with methotrexate

This combination is based in their complementary mechanisms of action: inhibition of pyrimidine and purine biosynthesis respectively.

In the one-year open-label pilot study that was conducted in 30 patients with active RA despite at least 6 months of MTX, LEF was added with a loading dose of 100 mg for two days and a maintenance dose of 10 mg/day that was increased if necessary to 20 mg/day. An ACR 20 response at year one

was achieved in 53% of the patients and 3 withdrew due to adverse events.¹⁷

In a 24 week, double-blind RCT, LEF was added to patients with active disease despite MTX treatment (at least 15 mg/day or 10-15 mg/week if this was the maximum tolerated dose). Patients continued MTX and were randomized to either LEF 10 mg/day increased to 20 mg/day at week 8 if necessary (130 patients) or matching placebo (133 patients). At week 24 a better efficacy was shown for LEF plus MTX combination versus LEF plus placebo (ACR20 response at endpoint achieved by 46% of the LEF treated patients versus 19.5% in the placebo group).¹⁸

Patients already receiving this combination continued therapy and those in the MTX plus placebo group were switched to MTX plus LEF for a further 24 weeks of open-label therapy. The benefits were documented by significant improvements in ACR20, ACR50 and ACR70 response rates (Table II).¹⁹

Improvement in physical function in the LEF group showed a mean HAQ-DI change of -0.52 at week 24 that was maintained at week 48 (-0.54). In patients that switched from placebo to LEF there was a further improvement (-0.15 *vs.* -0.33).¹⁹

The frequency of adverse effects after adding LEF were similar to those reported in the LEF monotherapy studies. Elevated liver enzymes, diarrhoea and nausea were less frequent after adding leflunomide without a loading dose than after adding leflunomide with a loading dose.¹⁹

Elevated liver enzymes that occurred in patients with combination therapy normalized after reduction or discontinuation of LEF.¹⁹

The use of a loading dose (100 mg during the first 3 days of therapy) may be associated with more frequent side effects.¹⁶

Combination with sulphasalazine

SLZ combined with LEF versus SLZ treatment was essayed in the second double-blind phase of the RELIEF study (*Rheumatoid Arthritis Evaluation of Leflunomide: Further insights into the Efficacy*). This 48 weeks study had two phases:

The first phase evaluated the efficacy and safety of LEF in a 24-week open-label cohort.²⁰

In the second phase of the study, patients who were good or moderate responders to LEF treatment continued LEF for an additional 24-week period in a second open-label phase. Patients who did not adequately respond to LEF entered a dou-

Table II. ACR responses in patients receiving double-blind MTX + LEF and MTX + placebo (PLA) (from week 0 to 24) who were then switched to MTX + LEF (open-label from week 24 up to week 48).^{17,18}

Study Duration	24 weeks		48 weeks	
Type of treatment	LEF/MTX	PLA/MTX	LEF/MTX	PLA switched to LEF/MTX
N° patients	263 patients		192 patients	
	130 patients	133 patients	96 patients	96 patients
ACR20	59.4	25	55.2	57.3
ACR50	25.4	6	35.4	28.1
ACR70	9.2	2.3	16.7	11.5

ble-blind phase. This study compared the efficacy and safety of adding SLZ to LEF with switching from LEF to SLZ alone.

Of the 968 patients treated in the first open-label phase, 806 completed 24 weeks of LEF treatment and 778 continued in the second phase of the trial. Only 106 out of 778 were classified as inadequate responders according to the DAS 28 criteria and therefore entered the double-blind phase.

Of these 106 patients 50 were randomized to SLZ and 56 to LEF plus SLZ. A higher percentage of patients treated with LEF and SSZ (30%) were DAS28 responders as compared with those receiving placebo and SSZ (20%), but this difference did not reach statistical significance ($p=0.081$). Comparable numbers of patients in each treatment group were ACR 20 responders (25%/24%, $p=0.543$), however, only patients with the combination treatment (LEF+ SSZ) achieved ACR 50% response (9%).

The combination of LEF plus SSZ had a similar safety profile to that of SSZ alone, with a comparable incidence of adverse events reported in both groups.^{20,21}

Combination with infliximab

This combination therapy has been evaluated in retrospective and prospective studies.

In an open-label, multicenter retrospective study, Hansen *et al*, investigated 88 patients (63 women, average age: 53 years, disease duration: 10.3 years), most of whom had mild to moderate disease. Patients received LEF and infliximab for a mean duration of 6.6 months, with a total exposure of 581 patients-months. Thirty four percent of the patients experienced adverse events, which were serious in 6 patients. Efficacy was shown by improvement in swollen and tender joint counts of

64% and 67%, respectively, and pain evaluated in a visual analogue scale improved by 57%. C reactive protein levels decreased by 45% and erythrocyte sedimentation rate (ESR) decreased by 39%.²²

Godinho *et al*, studied 17 patients (7 women, median age of 57.6 years) with active RA and previous DMARD failures, 13 of whom had been treated for a minimum of 3 months with LEF before starting infliximab. In the remaining four, the two drugs were started simultaneously. Thirteen patients experienced adverse events. There was a decrease in the mean DAS score from 5.94 ± 0.88 to 4.34 ± 1.25 .²³

A retrospective study of 45 patients was performed by Ortiz, *et al*, in Spain (35 patients were women, mean age of 57). In 28 patients, infliximab was added to the previous treatment with LEF, and in the remaining 38% cases LEF was added to ongoing infliximab. This study compared infliximab and LEF combinations with triple therapy with infliximab, LEF and MTX. No difference in the discontinuation rate due to adverse events was observed for patients on bi-therapy or tri-therapy.²⁴

In a 32-week open-label study, 20 patients (18 women, median age of 55 years) with active RA despite previous multiple DMARD treatments received LEF (100 mg for 3 days and then 20 mg once daily) and Infliximab (3 mg/kg) that was administered at 2, 4, 8 and 16 weeks after the start of concomitant LEF treatment. All patients reported side effects and 11 withdrew before the end of the study due to adverse events. An ACR 20 response was achieved by 80% of the patients that were able to continue the treatment.²⁴

Struppler *et al*, studied 6 patients with RA and insufficient response to MTX; they received 20 mg/day of LEF and infliximab for 22 weeks. No

subject withdrew from the treatment and the average DAS 28 decreased from 6.4 to 5.1.²⁴

A prospective open-label study followed for up to 60 days 40 patients who had failed to respond to LEF monotherapy and to whom infliximab treatment was added. There was a high rate of treatment discontinuation with 10 patients stopping for inefficacy and 17 due to adverse events.²⁴

In a German open-label, 30-week trial, 72 patients, with moderate to severe disease and at least 16 weeks of inadequate response to LEF monotherapy, received infliximab at weeks 0, 2, 6, 14, and 22. From baseline to week 30 mean DAS 28 score decreased from 6.8 to 4.8 and 19.4% and 46.3% of the subjects were rated as good or moderate EULAR responders, respectively. The mean HAQ score also decreased from 1.65 to 1.21. Thirteen of the 72 patients withdrew due to adverse.²⁴

In a recent prospective study 162 RA patients started infliximab therapy, 57 in the LEF group (already taking LEF or that had began it within 6 months of starting infliximab) and 105 in the non-LEF group. No statistically significant differences in baseline characteristics were observed between groups. Maximum follow-up time was 46 months for both groups. No differences in drug survival, disease activity or adverse events were observed between groups.²⁵

Combination with etanercept

In a study with 11 RA patients with moderate to severe disease and at least 16 weeks of inadequate treatment with LEF monotherapy, etanercept (25 mg twice a week) was added. Eight patients attained ACR 20 response. Serious adverse events were observed in 2 patients.²⁴

Combination with adalimumab

The STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) evaluated safety and efficacy of adalimumab when given with standard DMARD therapy in patients with active RA. This 24-week trial included 636 patients (78.4% women, mean age of 55.4 years) which received either 40 mg (318 patients) or placebo (318 patients), while continuing their standard DMARD therapy (13.4% were receiving LEF). The authors reported no statistically significant difference between DMARD/Adalimumab and DMARD/placebo.²⁶ But a secondary analysis performed for the US Food and Drug Administration reported a higher rate of adverse events in patients receiving LEF and adalimumab.²⁴

Adverse events of leflunomide in monotherapy or in combination therapy

In postmarketing surveillance the incidence and the comparison of adverse drug reactions during LEF treatment were consistent with the safety profile of LEF reported in phase II and III clinical trials.²⁷⁻²⁹

The Expert Panel meeting that was held in Paris in 2003 considered that adverse events associated with LEF were manageable (95% participants).²⁹

In clinical trials LEF had a tolerability profile intermediate between that of MTX and SSZ, in terms of withdrawal rates and infections.²⁸

The most common adverse events resulting in treatment withdrawals were diarrhoea, elevated liver enzymes, alopecia and cutaneous rash.

Diarrhoea is a frequent side effect, usually mild or moderate, that is solved in 98% of cases following symptomatic treatment.²⁹

Elevated liver enzymes and hepatic dysfunction are known undesirable effects of LEF. In the trial led by Emery *et al*¹⁴ the cumulative incidence of hepatic enzyme elevation (three times the normal upper limit) was higher with MTX (17%), followed by LEF (5%), SSZ (4%) and placebo (1%).⁸ The Strand *et al* study evidenced similar prevalence of elevated liver enzymes.⁹ It has been reported that the incidence of hepatic failure was 14/100.000 patients-year, no higher than that observed by other DMARDs. Recent studies showed that the total number of spontaneous reports of hepatic events is declining.³⁰

Alopecia is a common transitory side effect of LEF ($\leq 10\%$ of patients) thought to be dose dependent. To try to solve this problem, 56 % of the members of an Expert Panel would reduce the dose, if this option would be compatible with the severity of RA. As an alternative the Expert Panel propose the use of topical lotions which can also be of some benefit.²⁹

One of the **cutaneous reactions** more frequently reported is rash, usually mild or moderate, which resolves spontaneously in 90% of cases. LEF can be continued with symptomatic anti-allergic medications. There were no cases of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of LEF in the retrospective cohort study (40 594 patients) based on data from the Aetna-US Healthcare claims database. Isolated pruritus is rare. Mucosal ulcers have been described and treatment should be stopped if they persist or worsen.²⁸

Hypertension has been mentioned as a common side effect of treatment. New onset hypertension occurred in 3.7% and 2.1% of patients in two phase III studies.^{8,9} In a small study, evaluating 30 patients, hypertension was detected using standardised conditions of blood pressure. A statistically significant increase in systolic blood pressure was already apparent after 2-4 weeks of treatment. By contrast, increase in diastolic blood pressure appeared later. As heart rate also increased during LEF treatment it was assumed that hypertension was due to an increased sympathetic load.³¹ Therefore it is recommended to closely monitor blood pressure before starting LEF, and regularly throughout treatment.

The **pulmonary events** reported include respiratory infections and drug induced pneumonitis.

Respiratory infections were the most commonly reported pulmonary events but had the lowest incidence rate when compared to other therapies. The incidence rate of respiratory infections in patients treated with the combination of LEF plus MTX was not statistically different from other treatment options.²⁷ **Drug induced pneumonitis** was as frequent as with other DMARDs.^{32,33}

Use in Other Autoimmune Diseases

The role of T cells is relevant in the pathogenesis of most autoimmune diseases. As previously highlighted, LEF can modulate these cells, therefore constituting a potential alternative to failure or intolerance of other ongoing drugs.

Within rheumatic diseases, evidence is accumulating for an effective role in the treatment of **Psoriatic Arthritis**. In a double-blind placebo-controlled study LEF treatment led to a significant reduction in Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) compared to placebo over 24 weeks; 56 of 95 LEF-treated patients and 27 of 91 placebo-treated patients were classified as responders by the PsARC.³⁹ The adverse event profile was similar to the one that was seen in other RA trials. A significant improvement was also reported on cutaneous psoriasis; however these studies included less than 20 patients.³⁴⁻³⁶

Other data are emerging in other closely related diseases such as **Ankylosing Spondylitis**. An open-label study including 20 patients with ankylosing spondylitis refractory to NSAIDs showed that LEF was only effective in peripheral disease, without

axial symptoms improvement.³⁷

There are some anecdotal observations that suggest the efficacy of LEF in other rheumatic diseases. In **Systemic Lupus Erythematosus (SLE)** LEF was reported to be effective and safe in 18 SLE patients after 2-3 months of therapy.³⁸ In a recent small double-blind, placebo controlled study with 12 SLE patients with mild to moderate disease activity LEF was more effective than placebo in decreasing SLEDAI.³⁹

In **Wegener granulomatosis** a phase II, single-centre, open-label study treated patients with LEF after the induction of complete (n = 4) or partial (n = 16) remission by cyclophosphamide/prednisolone combination therapy. LEF treatment was initiated at 20 mg/day and increased to 30 mg/day after 12 weeks and, in patients with partial remission, up to 40 mg/day after 24 weeks. Concomitant low-dose prednisolone (less than 10 mg/day) was allowed during the study.

During the treatment period of up to 2.5 years (median 1.75 years, range 1-2.5 years), one patient had a major relapse and required retreatment with cyclophosphamide/prednisolone. Eight patients had minor relapses that were successfully treated by dose increases up to 40 mg/day of LEF. Side effects were comparable to those seen with the standard dose.⁴⁰

In longstanding **Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis patients** who had failed to respond or were intolerant to MTX therapy LEF appear to have a sustained positive effect (24 months).⁴¹ Successful use in **Sarcoidosis**.⁴² **Atrophic dermatitis and Pemphigus** has also been reported. Each of these indications awaits further confirmation of efficacy and tolerability in large controlled trials.

Conclusion

LEF inhibits pyrimidine synthesis which is required for proliferation of activated autoimmune CD 4+ T cells.

Clinical efficacy, inhibition of structural damage, improvement of physical function and safety in RA patients were demonstrated in phase II and III trials. This determined its use in RA patients, as an alternative or combined with MTX or SSZ. The use of LEF in combination with biologic treatments lacks solid evidence, with the possible exception of its combination with infliximab.⁴³

Economical analysis of RA treatment showed

that the use of LEF is more cost-effective for the average RA patient who has failed MTX than switching to or combining with biological therapy.⁴⁴

Adverse events most frequently associated with LEF, like elevated liver enzymes, diarrhoea, alopecia, cutaneous disease, are mainly transitory and mild. Infection rate was comparable to other DMARDs. Hepatic enzymes and blood pressure should always be monitored before starting and regularly throughout treatment.

In other autoimmune diseases there are some encouraging results that can broaden the use of this drug, particularly in psoriatic arthritis and Wegener granulomatosis.

References

1. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 841-849.
2. Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, et al. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 440-443
3. Palmer G, Burger D, Mezin F, et al. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, increases the production of IL-1 receptor antagonist in human synovial fibroblasts and articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 181-189.
4. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595-1603.
5. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004; 71: 13-20.
6. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999; 353: 259-266
7. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis - Longterm treatment with leflunomide versus sulphasalazine. *European Leflunomide Study Group. J Rheumatol* 2001; 28: 1983-1991.
8. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 655-665.
9. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-2550.
10. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum* 2001; 44: 1984-1992.
11. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 1999; 42: 1870-1878.
12. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Fiedrich I. Treatment with Leflunomide slows radiographic progression of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.
13. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 6-13.
14. Van der Heijde D, Kalden J, Scott D, Smolen J, Strand V. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 737-739.
15. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 366-372.
16. Kalden JR, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide in combination therapy. *J Rheumatol* 2004; 31: 25-30.
17. Mroczkowski PJ, Weinblatt ME, Kremer JM. Methotrexate and leflunomide combination therapy for patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: S66-68.
18. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide in patients with active Rheumatoid Arthritis despite stable doses of methotrexate: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 726-736.
19. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, et al. Combination leflunomide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: Open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheum* 2004; 31: 1521-1531.
20. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active Rheumatoid Arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003; 30: 2572-2579.
21. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulphasalazine or add sulphasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 44-51.
22. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 631-637.

23. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, et al. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 328-330.
24. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1620-1631.
25. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, van Riel PL. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 472-478.
26. Furst DE, Schiff M, Fleischmann R, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-2571.
27. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, et al. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004; 31: 1906-1911.
28. Kremer JM, Cannon GW. Benefit/risk of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(Suppl): S95-100.
29. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol* 2004; 71: 21-25.
30. van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004; 27: 345-352.
31. Rozman B, Praprotnik S, Logar D, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 567-569.
32. Ito S, Sumida T. Interstitial lung disease associated with leflunomide. *Intern Med*. 2004; 43: 1103-1104.
33. Scott DL. Interstitial lung disease and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Lancet* 2004; 363:1239-1240.
34. Thami GP, Garg G. Leflunomide in psoriasis and psoriatic arthritis: a preliminary study. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1288-1289.
35. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939-1950.
36. Tlacuilo-Parra JA, Guevara-Gutierrez E, Rodriguez-Castellanos MA, et al. Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a phase II open trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 970-976.
37. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open-label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 124-126.
38. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus* 2001; 10: 480-483.
39. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 601-604.
40. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 315-320.
41. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 554-562.
42. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48.
43. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 280-286.
44. Rubio-Terres C, Dominguez A. Cost minimization analysis of the treatment of Rheumatoid Arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *Value Health* 2001; 4: 70-78.

Corresponding author

Patrícia Pinto
 Serviço de Reumatologia
 Hospital de São João
 Porto
 E-mail: patriciaapinto@iol.pt

34th European Symposium on Calcified Tissues

Dinamarca, Copenhaga
 5-9 de Maio de 2007

Limite de Envio de Resumos:
 8 de Dezembro 2006.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E
TOXICIDADE INTESTINAL

Mónica Bogas
Maria do Carmo Afonso
Domingos Araújo

Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

RESUMO

Para além dos efeitos adversos conhecidos na mucosa gastro-duodenal, sabe-se que os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem também induzir lesões no tubo digestivo mais distal. Os meios complementares disponíveis, a pouca informação existente acerca da sua fisiopatologia e importância clínica continuam a ser limitações no seu diagnóstico. Pelos seus efeitos analgésico e anti-inflamatório, os AINEs são largamente usados no tratamento da patologia músculo-esquelética. O aumento da permeabilidade intestinal e a inflamação são a base fisiopatológica da enteropatia associada aos AINEs, que se manifesta principalmente pela perda de sangue e proteínas. Os inibidores selectivos da COX-2, embora pareçam mais seguros neste contexto, também podem provocar lesões intestinais.

Nesta revisão sobre a toxicidade intestinal atribuída aos AINEs, abordam-se aspectos sobre a sua prevalência, fisiopatologia, tipo de lesões, manifestações clínicas e dados práticos na sua identificação e tratamento.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteróides; toxicidade intestinal; enteropatia.

ABSTRACT

In addition to adverse effects on gastroduodenal mucosa, it is recognized that non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can also induce toxicity to the lower intestinal tract. The diagnostic tools available and the lack of information about its pathogenesis and clinical importance are still limitations for its diagnosis. For their anti-inflammatory and analgesic effects, NSAIDs are largely used to treat musculoskeletal disorders. Increased intestinal permeability and inflammation are the main pathogenic steps in the development of NSAIDs enteropathy which may result in bleeding and protein loss. Selective COX-2 inhibitors, although seem safer, may also induce intestinal lesions.

In this article, about NSAIDs damage to the lower intestine, we review aspects about its prevalence, pathogenesis, lesions, clinical spectrum and practical clues to diagnosis and treatment.

Keywords: Nonsteroidal antiinflammatory drugs; intestinal toxicity; enteropathy.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES
E TOXICIDADE INTESTINAL

Mónica Bogas*, Maria do Carmo Afonso**, Domingos Araújo***

Introdução

O reduzido número de casos descritos sobre toxicidade intestinal associada aos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) pode não traduzir a sua real frequência. Os efeitos adversos destes fármacos a nível gastro-duodenal são bem conhecidos e, habitualmente, tidos em conta no dia-a-dia na sua prescrição. No entanto, os efeitos a nível intestinal, são hoje considerados tanto ou mais frequentes e, do mesmo modo, potencialmente graves, podendo, as suas consequências, em muitos casos, estar a ser desprezadas ou sub-diagnosticadas. Alguns meios complementares necessários para o seu diagnóstico, além de não existirem em todos os centros, são demasiado invasivos para poderem ser realizados de uma forma alargada. Por outro lado, a pouca informação existente acerca da sua fisiopatologia e importância clínica constituem, por si só, limitações na sua determinação e reconhecimento.

Os AINEs são largamente usados pelos seus efeitos analgésico e anti-inflamatório, sendo a base do tratamento de grande parte da patologia músculo-esquelética. Além da sua eficácia, a segurança e a tolerabilidade são os principais determinantes na escolha do anti-inflamatório. Cálculos efectuados nos EUA estimam que as complicações gastrointestinais resultam em cerca de 16.500 mortes/ano e em mais de 100.000 hospitalizações.¹ Apresentamos uma revisão do que tem sido publicado nos últimos anos sobre este tema, concentrando-nos sobretudo na toxicidade dos AINEs a nível do tubo digestivo distal ao duodeno. Abordam-se aspectos sobre a sua prevalência, fisiopatologia, tipo de lesões, manifestações clínicas e dados práticos na sua identificação e

tratamento. Pretende-se realçar a importância do reconhecimento da potencial toxicidade intestinal dos AINEs, provavelmente os fármacos mais prescritos em todo o mundo.

Dados epidemiológicos

São referidas lesões intestinais relacionadas com os AINEs em artigos publicados desde a década de 60.²⁻⁵ A presença de sangue oculto nas fezes e/ou anemia, sem evidência de lesões no cólon ou esófago-gastro-duodenais fazia presumir a existência de lesões na restante porção intestinal,^{6,7} lesões essas que há anos atrás só poderiam ser identificadas em autópsias ou em peças operatórias.

Num trabalho publicado por Allison *et al.* em 1992, em doentes autopsiados, evidenciou-se ulceração no intestino delgado em 21 (8,4%) de 249 autópsias de doentes que teriam estado sob terapêutica com AINEs comparativamente com ulceração em apenas 3 (0,6%) dos 464 doentes autopsiados não medicados.⁸

Os avanços na tecnologia permitiram uma observação directa das lesões através da enteroscopia, colonoscopia e, mais recentemente, através da cápsula endoscópica.⁹

Num estudo a partir de um total de 1.900 ileoscopias efectuadas consecutivamente, identificaram-se 40 doentes com ileíte ulcerativa; embora muitos fossem assintomáticos, 14 tinham mesmo lesões com hemorragia associada e 33 doentes admitiram a toma regular de AINEs. Importante também será referir que três quartos dos doentes que admitiam tomar AINEs faziam-no com fármacos geralmente considerados menos tóxicos a nível gastro-duodenal.¹⁰

Em dois estudos publicados em 2005, constataram-se lesões no intestino delgado relacionadas com AINEs em cerca de 70% dos doentes sob terapêutica.^{11,12} No primeiro, os autores submeteram 40 indivíduos saudáveis a um estudo intestinal por cápsula endoscópica, que foi repetida após a toma de diclofenac 150 mg, divididos em

* Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

** Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

*** Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

duas tomas diárias e omeprazol 40 mg/dia, durante 14 dias, encontrando-se lesões de novo em 27 (68%) dos indivíduos estudados.¹¹ No segundo estudo, dois investigadores, de forma independente, analisaram o vídeo registado por cápsula endoscópica de doentes com vários tipos de artropatias e, da mesma forma, encontraram lesões intestinais em 15 (71%) de 21 doentes utilizadores diários destes fármacos (> 3 meses) e apenas em 2 (10%) dos 20 doentes-controlo não medicados.¹²

No que diz respeito ao cólon, embora existam também múltiplos casos descritos de lesões associadas aos AINEs, não há dados de estudos prospectivos e controlados sobre a sua incidência. A incidência anual de hospitalizações por complicações intestinais associadas aos AINEs calculada a partir de uma base de dados Norte Americana, ARAMIS, é de 0,19 por 100 doentes-ano nos doentes com artrite reumatóide e de 0,23 por cada 100 doentes-ano nos doentes com osteoartrose.¹ O verdadeiro impacto das consequências clínicas das lesões intestinais dos AINEs na Europa ainda não foi determinado por nenhum estudo de grandes dimensões.

Num outro estudo americano, retrospectivo, procurou-se avaliar o número de doentes que necessitaram de intervenção cirúrgica por complicação evolutiva das lesões causadas pelos AINEs no intestino delgado. Dos 283 doentes submetidos a ressecção do intestino delgado num período de 3 anos, 11 apresentavam complicações consideradas secundárias a AINEs. Estas foram identificadas em laparotomia exploradora de urgência, motivada em 50% dos casos por hemorragia, em 33% por perfuração e em 17% por obstrução.¹³

Da análise do estudo VIGOR estima-se que as complicações intestinais representem 40% do total das complicações gastro-intestinais graves associadas aos AINEs.¹⁴

Fisiopatologia

Ao contrário do que acontece com a toxicidade gastro-duodenal relacionada com os AINEs, em que a inibição da ciclooxigenase (COX) parece ser o factor determinante, as lesões intestinais induzidas pelos AINEs parecem ter origem numa série de fenómenos em cadeia, relacionados com a toxicidade local do fármaco e menos nos mecanismos resultantes da inibição da ciclooxigenase.

O dano inicial parece resultar da lesão dos fosfolípidos da membrana citoplasmática e da inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial, ambas consequência do efeito ácido fraco detergente dos AINEs. Estas alterações nos enterócitos são responsáveis pelo aumento da permeabilidade intestinal.

Este aumento da permeabilidade intestinal provocado pelos AINEs foi constatado casualmente nos trabalhos desenvolvidos por Bjarnason *et al.*, quando tentavam demonstrar a hipótese de existir uma ligação patogénica entre os microrganismos presentes no lúmen intestinal e certas doenças inflamatórias reumáticas, usando um teste de absorção intestinal com ⁵¹Cr-EDTA.¹⁵ Demonstrou-se que doentes com artrite reumatóide e osteoartrose não tratados com AINEs têm uma permeabilidade intestinal normal, enquanto que a mesma está aumentada nos doentes medicados com AINEs.¹⁵ A explicação para este efeito foi revelada num outro estudo, com o apoio da microscopia electrónica, no qual, após administração oral ou parentérica de AINEs, se encontraram alterações a nível da função mitocondrial dos enterócitos de ratos, resultado do efeito das suas elevadas concentrações intraluminais. A principal alteração é consequência da inibição da fosforilação oxidativa que provoca um défice intracelular em ATP, com depleção de energia e perda da integridade das junções intercelulares que, por sua vez, resulta em aumento da permeabilidade intestinal.¹⁶ De seguida, o conteúdo intestinal, com sais biliares, alimentos, enzimas e bactérias, torna-se agressor da mucosa provocando inflamação intestinal com recrutamento de polimorfonucleares (PMNs) e produção de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos apoiam esta ideia demonstrando um efeito protector da colestiramina e de certos antibióticos.^{17,18} Relevante é também o facto da inflamação parecer poder persistir até 16 meses após interrupção do fármaco.¹⁸

A gravidade e o tipo de lesões intestinais parecem pouco relacionadas com a classe de anti-inflamatórios. No entanto, existem substâncias como a aspirina, o sulindac, a acemetacina e a nabumetona que, aparentemente, constituem excepções, causando pouca inflamação intestinal.¹⁹⁻²¹ A aspirina é absorvida antes de atingir o intestino delgado pelo que pouco ou nada contacta com a mucosa intestinal. Uma outra explicação pode basear-se no facto de algumas destas substâncias

possuírem um reduzido ciclo entero-hepático, ao contrário de outros AINEs, e, não sendo excretados pela bília, contactam pouco ou nada com a mucosa intestinal.^{22,23} No entanto, os resultados dos vários estudos efectuados não são consistentes.

A principal consequência desta inflamação é a perda de sangue e proteínas. A sua perda crónica, em pequenas quantidades, pode ser suficiente para produzir hipoalbuminémia e anemia.²⁴ As lesões consideradas menos graves, mesmo que assintomáticas, podem assim, em doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas, como a artrite reumatóide, contribuir para a anemia crónica e hipoalbuminémia.

O contacto directo dos AINEs sobre a mucosa intestinal julga-se pois ter um papel primordial. No entanto, a inibição da COX, parece ter uma função complementar ao converter o resultado da referida toxicidade local, em inflamação grave e ulceração.²⁵⁻²⁷

São conhecidas duas isoformas da COX, a COX-1 e COX-2, especulando-se ainda sobre a existência de outras isoformas ou de variantes destas (como a COX-3, considerada actualmente uma variante da COX-1 e, possivelmente, alvo terapêutico do paracetamol).²⁸ Classicamente, dizia-se que a primeira era expressa, constitutivamente, em vários tecidos, incluindo o estômago, considerando-se essencial na manutenção da integridade da mucosa gástrica e que a expressão da segunda, não identificada nos tecidos e responsável pela inflamação, seria regulada por factores de crescimento e citocinas.²⁸⁻³⁰ No entanto, os mecanismos e locais de expressão parecem não estar ainda tão bem definidos, considerando-se que a inibição da COX-1 parece também poder regular a expressão da COX-2.³⁰

Os dados sugerem que os inibidores selectivos da COX-2 provocam menos lesões gastro-duodenais que os AINEs não selectivos, mas a sua toxicidade na mucosa intestinal ainda não está esclarecida.

Tanaka *et al.*, comprovaram que a inibição isolada de cada uma das isoformas em ratos tem poucos efeitos tóxicos, sendo necessário inibir as duas para obter lesão intestinal (facto consistente com as lesões causadas pela indometacina, naproxeno e diclofenac).³⁰ Contudo, um trabalho posteriormente publicado revelou que: a) a deficiência ou inibição da COX-1 ou um curto período de inibição da COX-2 são compatíveis com a manutenção da integridade da mucosa; b) a deficiência ou inibição dupla das 2 isoformas provoca lesão intestinal; c)

a deficiência ou a inibição prolongada da COX-2 está associada a lesão intestinal semelhante à provocada pela indometacina.²⁷ Deverão ser cautelosas as extrapolações destes estudos para o Homem.

Calcula-se que o efeito resultante da inibição das ciclooxigenases possa dever-se a isquémia intestinal, por diminuição do fluxo sanguíneo microvascular e diminuição da acção das prostaglandinas na contracção das suas vilosidades. No entanto, estes efeitos não parecem ser suficientes por si só, para causar lesões a nível intestinal, sendo a toxicidade local um efeito, como já referido, essencial neste processo.²⁵ Esta pode ser a razão pela qual não se encontram lesões intestinais significativas nos doentes sob a toma prolongada de aspirina, a qual provoca inibição das COXs, mas possui pouca ou nenhuma toxicidade local intestinal.

Métodos de diagnóstico

Para além da observação directa das lesões por meio de exames como a enteroscopia, colonoscopia e cápsula endoscópica, como já foi referido, têm sido desenvolvidos outros métodos, mais práticos e menos invasivos, para o diagnóstico de lesões intestinais associadas aos AINEs, baseados na sua fisiopatologia.

Tal como para a doença celíaca e para a doença inflamatória intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal provocado pelos AINEs é demonstrado com segurança e precisão pela análise da excreção urinária de proteínas marcadas com 51Cr-EDTA ingerido oralmente.³¹⁻³³ A inflamação subsequente pode também ser demonstrada por cintigrafia utilizando-se leucócitos marcados com ¹¹¹Indio que, por migrarem para os locais inflamados, podem aí ser identificados ou, posteriormente, ser quantificados na sua excreção nas fezes.^{24,34} A quantificação analítica de marcadores fecais, como a calprotectina fecal, proteína neutrofílica que resiste à degradação provocada pelas bactérias intestinais, pode também utilizar-se para indirectamente monitorizar a inflamação.^{11,19,24,35} A identificação do local, quando está presente algum grau de hemorragia de valores apenas de 0,1 a 0,4 ml/min, pode também ser definida com acentuada sensibilidade através da utilização de glóbulos vermelhos marcados com ^{99m}Tecnécio.³⁶ A arteriografia acrescida de potencialidades terapêuticas, também possibilita a localização das lesões sangrantes, embora possa

falhar quando se trata de hemorragia de baixo fluxo (<0,5 ml/min).³⁶ A mesentericografia selectiva por tomografia computadorizada, descrita recentemente, parece também identificar com precisão lesões sangrantes.³⁸

Considerando-se os dados dos estudos publicados com os vários exames complementares de diagnóstico, invasivos e não invasivos, a prevalência da enteropatia secundária a AINEs, varia de 8 a 75%, dependendo, portanto, do método utilizado para a sua pesquisa.

Lesões e manifestações clínicas

Utiliza-se regularmente o termo “enteropatia dos AINEs” para todos os tipos de lesões encontradas. De facto, vários tipos de lesões associadas aos AINEs têm vindo a ser documentadas, desde o que tem sido denominado como enteropatia sub-clínica ou de baixo grau, traduzida por aumento da permeabilidade, inflamação e má absorção, ao que tem sido descrito por enteropatia clínica manifesta, traduzida por anemia ferropénica, hipoalbuminemia, sub-oclusão ou mesmo ventre agudo, consequente a ulceração, perfuração, hemorragia grave, estenoses simples ou em diafragma, causando obstrução do intestino delgado.^{11,12,24,39,40}

Também a nível do cólon há descrições de vários tipos de lesões potencialmente associadas a estes fármacos como a ulceração, rectite, colite colagenosa, estenose em diafragma ou mesmo perfuração desta parte do intestino.⁴¹⁻⁴³

Inibidores selectivos da COX-2 e toxicidade intestinal

Os inibidores selectivos da COX-2, embora pareçam mais seguros neste contexto, podem provocar lesões intestinais semelhantes às dos AINEs não selectivos.

Num estudo multicêntrico, duplamente-cego, publicado recentemente, efectuou-se uma enteroscopia por cápsula a todos os doentes, posteriormente divididos, de forma aleatória, em 3 grupos e repetiu-se este exame 2 semanas após a toma diária de celecoxib 400 mg (120 doentes), naproxeno 1 g e omeprazol 20 mg (118 doentes) ou placebo (118 doentes). Encontraram-se lesões intestinais em 55% dos doentes no grupo naproxeno, 16% dos doentes no grupo celecoxib e 7% dos doentes no grupo placebo.⁴⁴

Uma análise efectuada aos resultados do estudo VIGOR que envolveu 8.076 doentes com artrite

reumatóide e estudou os efeitos a nível gastro-intestinal de um AINE selectivo e de um não selectivo (rofecoxib *vs* naproxeno), mostrou que embora também pudesse estar associado a lesões intestinais, o rofecoxib apresentava este efeito adverso em menos 50-60% dos doentes, quando comparado com o do naproxeno.¹⁴

De facto, também da análise do estudo CLASS, que incluiu igualmente um elevado número de doentes com artrite reumatóide e osteoartrose e teve como objectivo a comparação da eficácia e segurança do celecoxib *vs* diclofenac e ibuprofeno, se estimou uma incidência de anemia relacionada com hemorragia intestinal cerca de 2 vezes mais frequente nos doentes que tomavam AINEs não selectivos.⁴⁵

AINEs e Doença inflamatória intestinal

Embora continuem a existir opiniões contraditórias, os AINEs parecem poder exacerbar a actividade da doença inflamatória intestinal (DII), quer da doença de Crohn, quer da colite ulcerosa. Num estudo publicado em 2000, encontrou-se relação entre a toma de AINEs e a actividade da doença quando se compararam doentes com DII e doentes com síndrome do cólon irritável (SCI) sob a toma de AINEs. Estes fármacos activaram a doença em 31% dos 60 doentes com DII, e em apenas 2% dos 62 doentes com SCI. Neste estudo, também se verificou que na doença de Crohn a sua exacerbação foi de igual modo evidente, quer houvesse envolvimento do intestino delgado, quer do cólon.⁴⁶

No que diz respeito, especificamente, ao uso de inibidores selectivos da COX-2, os dados também são controversos. Alguns relatos e estudos parecem sugerir um risco aumentado de exacerbação da DII com o seu uso,^{47,48} enquanto outros não encontram qualquer associação.⁴⁹⁻⁵¹ De facto, alguns estudos foram efectuados com um tempo de observação curto, podendo não ser o suficiente para observar efeitos secundários da medicação. Além disso, têm sido feitas extrapolações da colite ulcerosa que podem ser incorrectas para a doença de Crohn.

Num estudo recente, verificaram-se 13 exacerbações (39%) num total de 33 doentes com DII medicados com rofecoxib ou celecoxib. A exacerbação da actividade da doença ocorreu em média 6 semanas após o início da terapêutica e houve uma rápida resolução dos sintomas em 13 doentes (38%) após a sua suspensão.⁴⁷

Tendo em conta a controvérsia existente acerca desta matéria, alguns autores preconizam a prescrição de AINEs apenas quando estritamente necessária e durante o menor tempo possível.^{46,48}

Aspectos práticos no diagnóstico e tratamento

A suspeição clínica é muito importante. Quando num doente, sob terapêutica com AINEs, surge uma anemia ferropénica e não se encontra a sua origem na EDA, colonoscopia e, no caso das mulheres, através de um estudo ginecológico, deve ser ponderada a hipótese de lesão intestinal iatrogénica sangrante secundária aos AINEs. O diagnóstico é ainda mais provável se existir hipoalbuminemia associada à anemia.

A atitude ideal imediata seria a suspensão do fármaco, embora, nos doentes do foro reumático, esta medida possa ser difícil de concretizar, podendo optar-se por reduzir a dose, usá-lo de forma intermitente ou substituí-lo por um dos inibidores selectivos da COX-2, aparentemente mais seguros neste aspecto. As preparações revestidas e de libertação prolongada não parecem ser menos agressivas, mas sim provocarem lesões mais distais.^{52,53} Paralelamente, deverá ser iniciada terapêutica com ferro. Se desejarmos proceder a investigação com meios complementares de diagnóstico, deverá ser adiado o tratamento suplementar com ferro, visto poder interferir com o estudo.

Embora seja o meio mais eficaz no diagnóstico de lesões intestinais, o estudo intestinal por cápsula endoscópica é dispendioso e não está disponível em todos os centros.

O tipo de abordagem diagnóstica é controverso e está longe de estar estandardizado, considerando-se outros métodos endoscópicos, estudos baritados, cintigrafia e angiografia, alternativas possíveis.³⁶

Além da suspensão do AINE, medidas terapêuticas específicas não existem. Os inibidores da bomba de prótons não têm, nas lesões intestinais, qualquer benefício, embora, quando a terapêutica anti-inflamatória for considerada essencial, nos doentes de risco, devam ser associados ao tratamento para prevenir lesões esôfago-gastro-duodenais concomitantes. O sucralfato e os antagonistas H₂ também só provaram ter efeitos benéficos a nível do tubo digestivo proximal.^{54,55} As tentativas realizadas com misoprostol não ofereceram resultados consistentes.^{56,57} Têm sido efectuados estudos com metronidazole e sulfasalazina que parecem sugerir algum interesse

clínico mas, até ao momento, nenhum demonstrou benefício a longo prazo e, não parecem ter, para já, indicação no tratamento específico destas lesões.^{18,56,58}

Conclusão

Para além da toxicidade a nível gastro-duodenal, os AINEs apresentam, frequentemente, efeitos adversos a nível do intestino delgado e cólon que devem ser tidos em conta, quer no acto da sua prescrição, quer durante a monitorização da sua eficácia no tratamento. Individualmente, cada AINE tem propriedades químicas e farmacológicas próprias, o que resulta em potência anti-inflamatória e efeitos adversos diferentes. O médico deve conhecê-los para, com rigor, poder fazer uma escolha mais eficaz e, concomitantemente, menos tóxica, no tratamento da doença em causa. A vigilância atenta dos efeitos colaterais destes fármacos, em particular nos doentes sob terapêutica crónica, pode evitar complicações graves e, eventualmente, fatais.

Referências

1. Singh G. Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105:31-38.
2. Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Pathol*. 1969;54:237-249.
3. Somogyi A, Kovacs K, Selye H. Jejunal ulcers produced by indomethacin. *J Pharm Pharmacol*. 1969;21:122-123.
4. Shack ME. Drug induced ulceration and perforation of the small intestine. *Ariz Med*. 1966;23:517-523
5. Brodie DA, Cook PG, Bauer BJ, Dagle GE. Indomethacin-induced intestinal lesions in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1970;17:615-624.
6. Hedenbro JL, Wetterberg P, Vallengren S, Bergquist L. Lack of correlation between fecal blood loss and drug-induced gastric mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1988;34:247-251.
7. Collins AJ, Du Toit JA. Upper gastrointestinal findings and faecal occult blood in patients with rheumatic diseases taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1987;26:295-298.
8. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327:751-756.
9. Chutkan R, Toubia N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2004;14:67-85.
10. Lengeling RW, Mitros FA, Brennan JA, Schulze KS. Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: like-

- ly role of nonsteroidal agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:160-169.
11. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterol* 2005;128:1172-1178.
 12. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2005; 3:55-59.
 13. Kessler WF, Shires GT 3rd, Fahey TJ 3rd. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg.* 1997;185:250-254.
 14. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology.* 2003;124:288-292.
 15. Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1984 24;2:1171-1174.
 16. Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut.* 1997;41:344-353.
 17. Ishihara Y, Okabe S. Effects of colestiramine and synthetic hydrotalcite on acute gastric or intestinal lesion formation in rats and dogs. *Dig Dis Sci.* 1981;26:553-560.
 18. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut.* 1992;33:1204-1208.
 19. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43: 506-511.
 20. Davies GR, Rampton DS. The pro-drug sulindac may reduce the risk of intestinal damage associated with the use of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5:593-598.
 21. Nagase K, Hiwatashi N, Ito K, et al. Effects of NSAIDs and PGE1 analogue on the permeability of human small intestine. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1997;94:469-474.
 22. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997;112:109-117.
 23. Dujovone CA, Pitterman A, Vicek WC, Drorinska MR, Davies Ro, Duggan DE. Enterohepatic circulation of sulindac and metabolites. *Clin Pharmacol Therap* 1983;33:172-177.
 24. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs *Lancet.* 1987 26;2:711-714.
 25. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000;14:639-650.
 26. Mahmud T, Somasundaram S, Sigthorsson G, et al. Enantiomers of flurbiprofen can distinguish key pathophysiological steps of NSAID enteropathy in the rat. *Gut* 1998; 43:775-782.
 27. Sigthorsson G, Simpson RJ, Walley M, et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology.* 2003;125:637-638.
 28. Neal M. Davies, Renee L. Good, Kathryn A. Roupe, Jaime A. Yáñez. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?-not as easy as 1,2,3. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2004;7(2):217-226.
 29. Gary P. O'Neill, Anthony W. Ford-Hutchinson. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS)* 1993;330:156-160.
 30. Tanaka, A, Shoko H, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300:754-761.
 31. Aabakken L. Cr-ethylenediaminetetraacetic acid absorption test. Methodologic aspects. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:351-358.
 32. Aabakken L, Osnes M. 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid absorption test. Effects of naproxen, a non-steroidal, antiinflammatory drug. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25:917-924.
 33. Davies NM. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:303-320
 34. Davies NM, Jamali F, Skeith KJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy and severe chronic anemia in a patient with rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum.* 1996;39:321-324.
 35. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999;45:362-366.
 36. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-221.
 37. Vernava AM, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997;40:846-858.
 38. Schurmann K, Buckner A, Jansen M, Tacke J, Schmitz-Rode T, Gunther RW. Selective CT mesentericography in the diagnostics of obscure overt intestinal bleeding: preliminary results. *Rofo.* 2002;174:444-451.
 39. Yousfi MM, De Petris G, Leighton JA, et al. Diaphragm disease after use of nonsteroidal anti inflammatory agents: first report of diagnosis with capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:686-691.
 40. Sturges HF, Krone CL. Ulceration and stricture of the jejunum in a patient on long-term indomethacin therapy. *Am J Gastroenterol.* 1973;59:162-169.

41. Stamm C, Burkhalter CE, Pearce W, et al. Benign colonic ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drug ingestion. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2230-2233.
42. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of colagenous colitis: a case-control study. *Gut*. 1992; 33:683-686.
43. Aloysius MM, Kaye PV, Lobo DN. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colonic strictures and perforation: A case report. *Dig Liver Dis*. 2006;38:276-278.
44. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133-141.
45. Witter J. NDA 20-998/S-009. Medical officer review. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
46. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000 ;95:1949-1954.
47. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, et al. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective COX-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:352-356
48. Bonner GF. Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1306-1308.
49. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:203-211.
50. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1946-1948
51. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:910-914.
52. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980;303:136-138.
53. Trondstad RI, Aadland E, Holler T, Olausson B. Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1987;20:239-242.
54. Aabakken L, Larsen S, Osnes M. Sucralfate for prevention of naproxen-induced mucosal lesions in the proximal and distal gastrointestinal tract. *Scand J Rheumatol* 1989;18: 361-368.
55. Aabakken L, Bjørnbeth BA, Weberg R, Vikmoen L, Larsen S, Osnes M. NSAID-associated gastroduodenal damage: does famotidine protection extend into the mid- and distal duodenum? *Aliment Pharmacol Therap* 1990;4: 295-303.
56. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig. Dis. Sci*. 1993;38:417-425.
57. Bjarnason I. Experimental evidence of the benefit of misoprostol beyond the stomach in humans. *J Rheumatol* 1990; (Suppl 20)17:38-41.
58. Bjarnason I, Hopkinson N, Zanelli G, et al. Treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1990;31:777-780.

Endereço para correspondência:

Mónica Bogas
Prç Linha Vale do Lima, nº2 Bl.3- Edif.2, 4º andar
4900-296 Meadela, Viana do Castelo
E-mail: monica.bogas@sapo.pt

The 8th International Congresso n SLE

China, Shangai
23-27 de Maio de 2007

Limite de Envio de Resumos:
13 de Dezembro 2006

RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE
E ACTIVA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
ARTICULARES CANDIDATAS A TRATAMENTO
COM FÁRMACOS INIBIDORES DO FACTOR
DE NECROSE TUMORAL ALFA

João Eurico Fonseca, Helena Lucas,
Helena Canhão, Raquel Duarte,
Maria José Santos, Miguel Villar,
Augusto Faustino, Elena Raymundo

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade
Portuguesa de Reumatologia,
Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Este artigo foi co-publicado no número 5 de 2006 da Revista
Portuguesa de Pneumologia (Rev Port Pneumol 2006; XII(5):603-613)
This article has been copublished in the issue number 5 of the Revista
Portuguesa de Pneumologia (Rev Port Pneumol 2006; XII(5):603-613)

RESUMO

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica da tuberculose latente (TL) e activa (TD) em doentes com doenças inflamatórias articulares (DIA), nomeadamente artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, tratadas com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Devido ao elevado risco de tuberculose (TB) em doentes com DIA deverá proceder-se ao rastreio de TD e TL tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica anti-TNF α . Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF- α . No caso da actividade da DIA o exigir, o anti-TNF- α poderá ser iniciado ao fim de dois meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL.

Todos os doentes devem realizar radiografia do tórax. Alterações compatíveis com complexo de Gohn devem ser tratadas como TL. Lesões residuais obrigam a excluir TB em actividade e se se detectar história anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta, esta deverá ser tratada como TL. Se se suspeitar de lesões em actividade, o diagnóstico de TD deve ser confirmado e o tratamento adequado instituído.

A prova tuberculínica (PT), com 2 Unidades de Tuberculina RT23, deverá ser efectuada em todos os doentes. Se a induração for inferior a 5 mm, a prova deve ser repetida 1 a 2 semanas depois, no antebraço oposto, e considerada negativa se o segundo resultado for igualmente inferior a 5 mm. As PT positivas obrigam a tratamento de TL. Se a PT é realizada em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF- α , mesmo que a prova seja negativa.

Palavras-Chave: Recomendações; Sociedade Portuguesa de Reumatologia; Sociedade Portuguesa de Pneumologia; Tuberculose; Terapêutica anti-TNF α

ABSTRACT

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pulmonology (SPP) have developed guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) and active tuberculosis (AT) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with tumour necrosis factor alpha (TNF- α) antagonists.

Due to the high risk of tuberculosis (TB) in patients with IJD, LTBI and AT screening should be performed as soon as possible, ideally at the moment of IJD diagnosis. Even if TB screening was performed at the beginning of the disease, the evaluation should be repeated before starting anti-TNF- α therapy. When TB (LTBI or AT) treatment is indicated, it should be performed before the beginning of anti-TNF- α therapy. If the IJD activity requires urgent anti-TNF- α therapy, these drugs can be started after two months of antituberculosis therapy in AT cases, or after one month in LTBI cases.

Chest X-ray is mandatory for all patients. If abnormal, e.g. Gohn complex, the patient should be treated as LTBI; residual lesions require the exclusion of AT and patients with history of untreated or incomplete TB treatment should be treated as LTBI. In cases of suspected active lesions, AT diagnosis should be confirmed and adequate therapy initiated.

Tuberculin skin test (TST), with two units of RT23, should be performed in all patients. If induration is less than 5 mm, the test should be repeated after 1 to 2 weeks, on the opposite forearm, and should be considered negative if the result is again inferior to 5 mm. Positive TST implicates LTBI treatment. If TST is performed in immunosuppressed IJD patients, LTBI treatment should be offered to the patient before starting anti-TNF α therapy, even in the presence of a negative test.

Keywords: Guidelines; Portuguese Society of Rheumatology; Portuguese Society of Pulmonology; Tuberculosis; Anti-TNF α drugs

RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE E ACTIVA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES CANDIDATAS A TRATAMENTO COM FÁRMACOS INIBIDORES DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

João Eurico Fonseca*, Helena Lucas**, Helena Canhão*, Raquel Duarte*,
Maria José Santos*, Miguel Villar**, Augusto Faustino*, Elena Raymundo**

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia,
Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Os fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) têm sido utilizados no tratamento de doenças inflamatórias articulares (DIA) como a artrite reumatóide (AR), a artrite psoriática (AP) e a espondilite anquilosante (EA). Em populações com incidência elevada de tuberculose (TB), documentou-se um aumento do número de casos de TB nos doentes sob estas terapêuticas.¹ De facto, o risco relativo (RR) de desenvolver TB em doentes com AR medicados com terapêutica anti-TNF- α é 19 vezes superior por comparação com os doentes com AR que não fazem esta terapêutica.¹ No entanto, é relevante salientar, que mesmo os doentes com AR tratados com fármacos imunossuppressores convencionais têm um RR de TB 4 vezes superior ao da população geral.¹

A TB que surge em doentes sob terapêutica anti-TNF- α resulta, na maioria das vezes, da reactivação de uma infecção latente. Tem início geralmente nos primeiros meses de tratamento, exibindo frequentemente um comportamento atípico, por vezes difícil de diagnosticar.² Nos países com elevada incidência de TB surgem também casos provocados por infecções de novo. O TNF- α é fundamental para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente para a formação e manutenção dos granulomas. Em modelo animal é possível documentar a reactivação da TB após administração de anticorpos anti-TNF- α .³

Os fármacos anti-TNF- α neste momento dispo-

níveis são o adalimumab, o etanercept e o infliximab. Estes três medicamentos têm aprovação para ser utilizados na AR, EA e AP. O etanercept tem também aprovação para utilização na artrite idiopática juvenil e na psoríase e o infliximab na psoríase e na doença de Crohn.

Pelo maior impacto epidemiológico face às outras DIA, a AR tem constituído um modelo para a introdução de novas terapêuticas biotecnológicas modeladoras do sistema imunitário.^{4,5} Esta doença afecta cerca de 1% da população mundial e pode ter uma evolução muito agressiva, causando incapacidade e aumento da co-morbilidade e mortalidade.^{6,7} Por este motivo a terapêutica da AR com fármacos modificadores da doença (*disease modifying antirheumatic drugs* – DMARD) deve ser instituída o mais precocemente possível, sendo o metotrexato (MTX) o fármaco «âncora» desta abordagem terapêutica. Nos casos em que há contra-indicação para o uso de MTX ou não é possível atingir uma dose adequada por intolerância ou toxicidade podem ser utilizados outros fármacos imunomoduladores dos quais se destacam a leflunomida, ciclosporina e sulfassalazina. Nos doentes que mantêm doença activa, apesar da terapêutica com MTX na dose máxima tolerada, devem ser instituídas medidas terapêuticas alternativas, nomeadamente a introdução de um fármaco bloqueador do TNF- α . Esta atitude é apoiada por recomendações internacionais⁸ e pelas normas para a utilização de agentes biológicos na terapêutica da AR⁹ publicadas pelo Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). A experiência nacional no uso de terapêuticas biológicas na AR foi recentemente analisada

*Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

**Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

pela SPR.¹⁰

A SPR promoveu também a elaboração de recomendações para o início de terapêutica biológica na EA¹¹ e publicou a experiência nacional sobre o uso de terapêutica biológica na EA.¹² Não existem recomendações específicas sobre o início de terapêutica biológica na AP, mas segue-se o princípio de que as formas poliarticulares semelhantes à AR são abordadas de acordo com as recomendações da SPR para a AR e os casos com predomínio axial de acordo com as recomendações da SPR para a EA.

Salienta-se ainda que a manutenção dos doentes em terapêuticas anti-TNF- α está dependente da documentação de eficácia.

Os três fármacos antagonistas do TNF- α apresentam uma eficácia clínica semelhante nas patologias acima referidas. No entanto, do ponto de vista molecular existem algumas diferenças e os mecanismos de acção também não são exactamente sobreponíveis. O etanercept é uma proteína dimérica, resultante da fusão do ligando extracelular do receptor do TNF p75 com o fragmento Fc da IgG1 humana. Liga-se de forma estável à forma trimérica do TNF- α solúvel e ao TNF- β (linfotóxina), impedindo-os de interagirem com os respectivos receptores. Interage também com a forma monomérica do TNF- α e com o TNF- α transmembranar, mas de uma forma transitória e com baixa afinidade (90% do TNF- α transmembranar fica livre da ligação do etanercept ao fim de 10 minutos). É administrado por via sub-cutânea na dose de 25 mg duas vezes por semana. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX (com documentação de maior eficácia¹³) na AR.¹⁴ A aprovação do seu uso para a EA e AP foi em monoterapia,¹⁴ mas é utilizado frequentemente em conjunto com o MTX na AP. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com uma elevada afinidade e especificidade para o TNF- α , formando complexos estáveis com a forma monomérica e trimérica do TNF- α e com o TNF- α transmembranar. O infliximab não tem afinidade para o TNF- β (linfotóxina). A ligação ao TNF- α transmembranar induz lise celular mediada pelo complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos e é também passível de induzir apoptose, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, mas que envolvem as caspases.¹⁵ Estes efeitos celulares causam uma redução no número de células produtoras de TNF- α (monócitos e linfócitos CD4 e CD8), facto que não é observado com o etanercept.¹⁶ O infliximab é utilizado por via endove-

nosa, em doses variáveis, de acordo com a patologia e com a resposta clínica.¹⁷ Na AR é utilizado em associação com o MTX, geralmente na dose de 3mg/Kg de 8 em 8 semanas.¹⁷ Na AP é utilizado em associação com o MTX, geralmente na dose de 5mg/Kg de 8 em 8 semanas.¹⁷ Na EA é utilizado em monoterapia na dose de 5mg/Kg de 6 em 6 semanas.¹⁷ O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1, recombinante humano, com um mecanismo de acção semelhante ao do infliximab. É administrado por via subcutânea, na dose de 40 mg quinzenal.¹⁸ Na AR pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com o MTX¹⁸ (com documentação de maior eficácia).¹⁹ Está aprovado para utilização na AP e na EA em monoterapia.¹⁸

Nos Estados Unidos da América (EUA), onde a incidência anual de TB é de 6,2 casos por 100.000 habitantes, a incidência nos doentes tratados com infliximab é de 54 por 100.000 e com etanercept de 28 por 100.000. Esta diferença poderá ser motivada apenas por exposição de populações com riscos diferentes de reactivação de TB aos vários fármacos anti-TNF- α .²⁰ No entanto, o mecanismo de acção poderá também explicar um menor risco de reactivação de TB nos doentes tratados com etanercept. De facto, o efeito já referido dos anticorpos monoclonais anti-TNF- α sobre as células que expressam TNF- α e a sua capacidade de inibir de forma irreversível a sinalização via receptor p75 e p55, aspectos que não se verificam com o etanercept, constituem razões hipotéticas para uma menor preservação da estrutura do granuloma durante a terapêutica contínua com infliximab e adalimumab.²¹

Desde 2002 e até à actualidade têm sido seguidas recomendações específicas para o rastreio de TB activa (ou TB doença – TD) e de TB latente (TL)⁹ nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF- α . No entanto, apesar destas medidas, têm ocorrido casos de TB neste grupo de doentes, sobretudo nos que cumprem terapêutica com anticorpos monoclonais (infliximab e adalimumab). Este facto foi verificado em Portugal num trabalho efectuado pela SPR e publicado na Acta Reumatológica Portuguesa.²²

A elevada incidência de TB na população geral em Portugal (33,74/100.000 habitantes em 2004),²³ muito superior à observada nos EUA e na maioria dos países Europeus, e o reconhecido risco acrescido de TB nos doentes submetidos a terapêutica anti-TNF- α ,¹ exige que se adaptem ao nosso país as recomendações internacionais de rastreio e tratamen-

to de TB nestes indivíduos, as quais são oriundas de realidades epidemiológicas diferentes da nossa.

Pelos motivos expostos, o GEAR da SPR e a Comissão de Tuberculose (CT) da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica de TL e TD em doentes com DIA tratadas com terapêutica anti-TNF- α e outros fármacos imunossuppressores.

O objectivo principal destas recomendações é o de uniformizar os procedimentos relativamente ao rastreio e prevenção da TB nos doentes candidatos a terapêutica com antagonistas do TNF- α em Portugal e, assim, contribuir para a redução do número de casos de reactivação de TL e de infecções de novo nestes doentes. Estas recomendações visam ainda uniformizar os procedimentos relativamente ao rastreio e prevenção de tuberculose na avaliação inicial nos doentes com DIA, preferencialmente antes de qualquer medicação imunossupressora.

Para a elaboração destas recomendações foi constituído um grupo de peritos nomeados pelo GEAR da SPR e pela CT da SPP. O grupo procedeu a extensa revisão bibliográfica utilizando como motor de busca o *PubMed/Medline* (palavras-chave: *tuberculosis and TNF- α antagonists* - 199 publicações, *tuberculosis and infliximab* - 184 publicações, *tuberculosis and adalimumab* - 48 publica-

ções, *tuberculosis and etanercept* - 89 publicações, *isoniazide and methotrexate* - 26 publicações), revisão de dados nacionais de TB em doentes sob terapêutica anti-TNF,²² revisão dos dados da Direcção Geral de Saúde referentes à TB,²³ revisão das normas nacionais para o tratamento da TL²⁴ e revisão de recomendações internacionais sobre o rastreio e prevenção da TB nos doentes candidatos a terapêutica com antagonistas do TNF- α .²⁵⁻²⁸ A redacção das recomendações baseou-se ainda na análise do funcionamento dos Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDP) e dos Serviços de Pneumologia (SP) e Reumatologia. Após a elaboração das recomendações e antes da redacção final do documento foi efectuada a sua revisão por dois dos elementos responsáveis pela validação das recomendações espanholas (LC e JGR) e por um infeccionologista com experiência no tratamento de tuberculose (Dr. Germano do Carmo). Foi realizada uma apresentação e discussão pública das recomendações no Congresso Português de Reumatologia (Abril de 2006), numa mesa redonda dedicada a este tema, que contou com o Presidente da SPR, 1 representante do grupo de peritos (JEF), o Presidente da Sociedade Espanhola de Reumatologia e 2 dos responsáveis pela validação das recomendações espanholas (LC e JGR). Foi também feita a apresentação e discussão pública das reco-

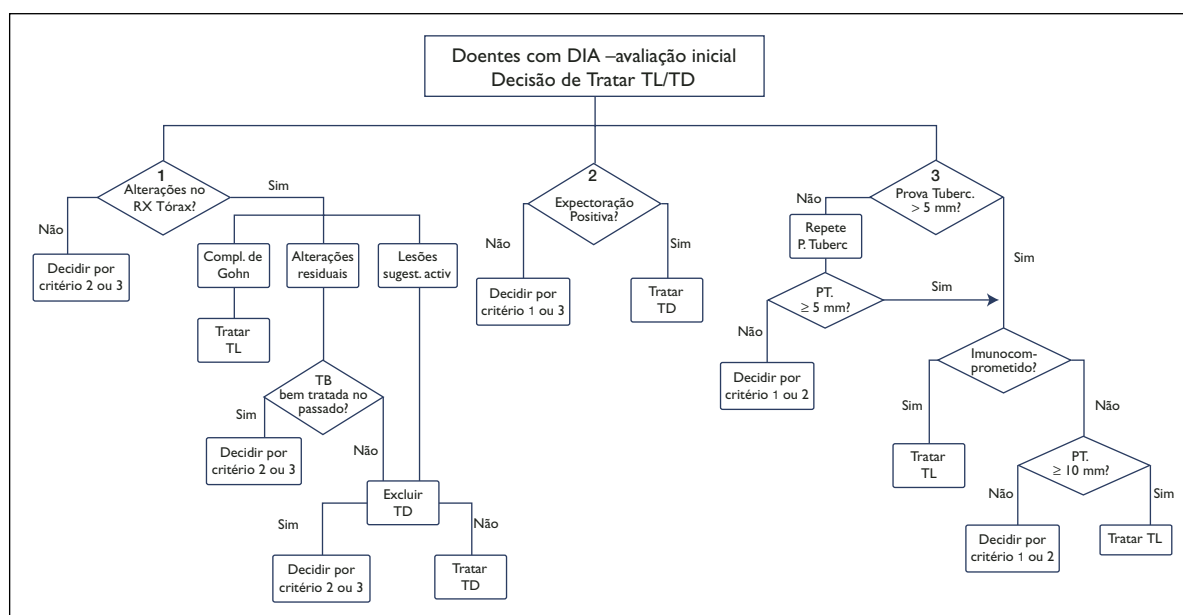


Figura 1. Doentes com DIA – avaliação inicial. Decisão de tratar TL/TD. Se critérios 1, 2 e 3 negativos não tratar TL/TD
DIA: Doenças inflamatórias articulares; TB: Tuberculose; TL: Tuberculose latente; TD: Tuberculose doença; PT: Prova tuberculínica

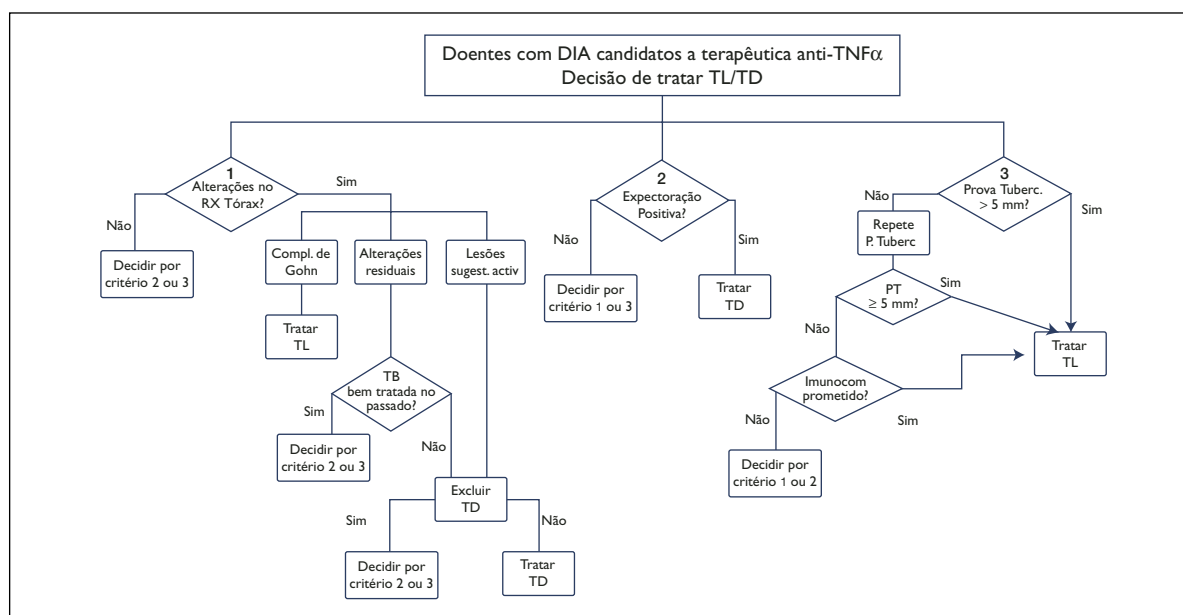


Figura 2. Doentes com DIA candidatos a terapêutica anti-TNF- α . Decisão de tratar TL/TD.

Se critérios 1, 2 e 3 negativos não tratar TL/TD.

DIA: Doenças inflamatórias articulares; TB: Tuberculose; TL: Tuberculose latente; TD: Tuberculose doença; PT: Prova tuberculínica

mendações no Dia Mundial da TB (Março de 2006). A versão escrita provisória destas recomendações foi colocada na página da *Internet* da SPR, durante o mês de Junho de 2006, para permitir a discussão pública. Com base nas sugestões e críticas recebidas durante este processo de discussão pública foram redigidas as presentes recomendações.

A avaliação da aplicabilidade, eficácia e segurança destas recomendações, será regularmente efectuada pelas Sociedades Promotoras (SPR e SPP) e as recomendações serão revistas sempre que novos dados e evidências o justifiquem.

Recomendações

Dado o compromisso imunitário que se verifica nos doentes com AR e outras DIA, secundário à própria fisiopatologia da doença e às terapêuticas imunossupressoras²⁶, o reumatologista deverá proceder ao rastreio de TD e TL (Figura 1) tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. Esta atitude tem como objectivo obter, para cada doente, uma avaliação antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora. Nesta fase a acuidade diagnóstica da prova tuberculínica é sobreponível à da população geral, permitindo dirigir o

tratamento a indivíduos com maior probabilidade de terem efectivamente TL. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica anti-TNF- α (Figura 2). Se a avaliação inicial foi negativa, esta segunda avaliação tem como objectivo o rastreio de TL ou TD, que entretanto possa ter ocorrido. Em indivíduos em que a TL foi previamente tratada pretende-se, com esta segunda avaliação, excluir uma eventual TD. O tratamento para TL, se tiver sido cumprido correctamente, é efectuado apenas uma vez.

Para avaliação destes doentes deverá proceder-se à colheita da história clínica, focando os factores de risco para TB, e à realização de exames complementares para o diagnóstico de TD ou TL.

O doente deve ser referenciado a um CDP ou SP se tiver indicação para terapêutica de TL ou TD e ainda se apresentar sintomas sugestivos de TD, factores de risco para TB, complexo de Gohn na radiografia do tórax, lesões residuais na radiografia do tórax com história de TB não tratada, prova tuberculínica (PT) com critérios de positividade ou DIA candidato a anti-TNF- α com critérios de imunossupressão.

Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF- α . No caso da actividade da DIA o

exigir, o anti-TNF α poderá ser iniciado ao fim de 2 meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL^{25,29,30}.

História clínica

- a) Sintomas sugestivos de TD → Se sim, enviar a CDP/SP
- b) Nos antecedentes pessoais, pesquisar factores de risco para TB: → Se sim, enviar a CDP/SP
 - i. antecedentes de TB
 - ii. imigrantes recentes de países de alta prevalência para a TB
 - iii. contactos recentes com doentes bacilíferos
 - iv. profissionais de saúde
 - v. toxicod dependência endovenosa
 - vi. diabetes, infecção pelo VIH, leucemias, linfomas, neoplasia da cabeça, pescoço ou pulmão

Exames Complementares a realizar

- c) Radiografia do tórax, que pode apresentar-se:
 - i. Normal
 - ii. Com alterações
 1. complexo de Gohn → tratar como TL, enviar a CDP/SP
 2. lesões residuais
 - a. História anterior de TB correctamente tratada → decisão dependente dos restantes procedimentos
 - b. História anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta → excluir TD → tratar como TL, enviar a CDP/SP
 3. lesões em actividade → confirmar diagnóstico de TD → tratar como TD, enviar a CDP/SP
- d) Pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* directo e cultural, com antibiograma, se houver sintomas ou alterações radiológicas sugestivas de tuberculose em actividade
- e) PT, que deverá ser interpretada da seguinte forma:
 - i. < 5 mm – negativa → repetir PT 7 a 14 dias depois, no antebraço oposto. Se o segundo teste for positivo (≥ 5 mm), só este último deve ser valorizado.
 - ii. ≥ 5 mm – Considerado positiva em qualquer doente que vá iniciar anti-TNF α ou na avaliação inicial de um doente com DIA que preencha os critérios de doente imunocomprometido.

iii. ≥ 10 mm – Considerado positiva na avaliação inicial de um doente com DIA que não preencha os critérios de doente imunocomprometido.

Actuação de acordo com PT:

- se positiva (ii e iii) → tratar como TL, enviar a CDP/SP
- se negativa :
 - a) doente imunocompetente → pode iniciar anti-TNF α
 - b) doente imunocomprometido → tratar como TL, enviar a CDP/SP

Notas:

- Consideram-se doentes imunocomprometidos, doentes com DIA estabelecida e medicados com corticóides (prednisolona em dose superior a 10 mg/dia) e/ou com fármacos imunossupressores como o MTX, ciclosporina, azatioprina, leflunomida ou ciclofosfamida, independentemente das doses.
- Num doente imunocomprometido, uma PT negativa não exclui TB. Por este motivo, se a PT é realizada apenas em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF α , mesmo que a prova seja negativa.
- Alguns autores³¹ defendem não realizar PT nos doentes imunodeprimidos candidatos a antagonistas do TNF- α , uma vez que a decisão é tratar TL, independentemente do resultado da PT. Nas presentes recomendações defende-se a sua realização, pois esta medida poderá ser útil no futuro para determinar a sensibilidade e especificidade da PT nestes doentes e avaliar o impacto do tratamento da TL baseado no resultado da PT.
- O limiar de positividade da PT foi reduzido de 10 mm para 5 mm nos doentes que vão iniciar terapêutica com antagonistas do TNF- α , mesmo na ausência de critérios de imunodepressão, dado o elevado risco de desenvolvimento de formas graves de TB que estes fármacos condicionam.

Esquemas terapêuticos para Tuberculose Latente

- a) Isoniazida durante 6 meses (6H) – Eficácia de 60%. Nível de evidência: A²⁹
- b) Isoniazida durante 9 meses (9H) – Eficácia de 70%. Nível de evidência: A²⁶

- c) Isoniazida e Rifampicina durante 3 meses (3HR) – Eficácia de 50%. Nível de evidência: A²⁹
- d) Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida durante 2 meses (2HRZ) – Estudo de eficácia em curso. Nível de evidência: D³²

Esquema terapêutico para Tuberculose Doença

- e) Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol durante 2 meses, seguido de Isoniazida e Rifampicina durante 4 meses^{33,34}.
- f) Outros esquemas poderão ser propostos em casos especiais (comorbilidades, como insuficiência hepática ou renal, ou se o antibiograma revelar resistência a algum dos fármacos iniciais).

Comentários

1. O rastreio e tratamento de TL ou TD deve ser efectuado na fase inicial da avaliação da doença reumática e quando o doente é proposto para iniciar terapêutica anti-TNF- α .
2. Apesar do rastreio prévio ser mandatário para todos os doentes sob terapêutica antagonista do TNF- α , nenhum dos esquemas de tratamento de TL tem uma eficácia de 100%. Por outro lado, os doentes frequentam ambientes hospitalares com elevado risco de TB, o que aumenta o risco de infecções de novo. Por estes motivos recomenda-se vigilância clínica durante todo o período de administração de fármacos anti-TNF- α e nos 6 meses após a sua suspensão. Esta vigilância clínica deve ser complementada, quando necessário, por radiografias e outros exames complementares de diagnóstico adequados²⁵.
3. A terapêutica da TD deve ser efectuada em administração sob observação directa (TOD).
4. A PT (ou Teste de Mantoux) deve ser sempre realizada com 2 Unidades de Tuberculina RT23.
5. Existem novos testes para o diagnóstico de TL, como o doseamento de interferão- γ ; a sua utilidade em doentes imunocomprometidos está actualmente em avaliação.
6. O tratamento de TD ou TL, bem como o esclarecimento de dúvidas diagnósticas ou terapêuticas, deverão ser orientados pelo Pneumologista.
7. Existe toxicidade associada à terapêutica da TL, nomeadamente hepatite tóxica. O risco de hepatotoxicidade aumenta com a idade. São poucos os dados disponíveis sobre o risco de toxici-

cidade hepática em doentes com DIA meditados com DMARD e antibacilares.³⁵ Os doentes devem ser vigiados clínica e laboratorialmente no SP ou no CDP, de acordo com as normas aceites.²⁴

8. Em doentes não imunocomprometidos o risco de evolução de TL para TD é de 10% ao longo da vida.^{24,36,37} A terapêutica da TL reduz o risco de evolução para TD para cerca de 0,5%.^{36,37}
9. Em doentes imunocomprometidos o risco de evolução da TL para TD é de 8 a 10% em cada ano de vida.³⁸ Nestes doentes a TD tem habitualmente uma apresentação atípica (o que dificulta e atrasa o diagnóstico), é mais grave e associa-se a maior mortalidade.
10. O efeito da terapêutica da TL prolonga-se por mais de 20 anos, admitindo-se mesmo que o seu efeito se mantenha durante toda a vida.³⁸ Por este motivo o tratamento da TL faz-se uma única vez. Os esquemas e duração da terapêutica da TL são idênticos para doentes imunocompetentes e imunodeprimidos.

Referências

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
2. Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 756-759.
3. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847-1855.
4. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 907-916.
5. Olsen N Stein M. New Drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-2179.
6. Yelin E, Callahan LE. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351-1362.
7. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-494.
8. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: ii2-ii12.
9. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utiliza-

- ção de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide - atualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
10. Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 63-71.
 11. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF-alfa na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-159.
 12. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de doentes com espondilite anquilosante submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 253-260.
 13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
 14. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/014600en6.pdf>
 15. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 3): S199-203.
 16. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol* 2005; 74(Suppl): 40-47.
 17. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/22027005en.pdf>
 18. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/20715105en.pdf>
 19. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AE, et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
 20. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-1255.
 21. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 714-720.
 22. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, *Acta Reum Port* 2006; 31:247-53.
 23. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>
 24. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage M, Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Tratamento da tuberculose latente - revisão das normas. *Rev Port Pneumol* 2006 (in press)
 25. Ledingham J, Deighton C. British Society for Rheumatology Standards (SGAWG). Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005; 44: 157-163.
 26. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 48: 1766-1772.
 27. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791.
 28. Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:257-270.
 29. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti- TNF α treatment. *Thorax* 2005; 60(10): 800-805.
 30. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *The Lancet Infectious diseases* 2003; 3: 148-155.
 31. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005; 54(10): 1360-1362
 32. Pamplona P, Carvalho JM. Normas para a quimioprofilaxia da tuberculose. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Pneumologia* 2000; 35: 35-41.
 33. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
 34. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
 35. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1241-1242.
 36. In A tuberculose na viragem do milénio. Jaime Pina, Ed. Lidel 2000
 37. K. H. Hsu. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents *JAMA* 1984; 251 (10)
 38. JB Bass Jr, LS Farer, PC Hopewell et al. Treatment of latent tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (5): 1359-1374

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

TUBERCULOSE EM DOENTES REUMÁTICOS
TRATADOS COM ANTAGONISTAS DO
FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA :
A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Cândida Silva,
Cláudia Miguel, Maria Jesus Mediavilla, Ana Teixeira,
Walter Castelão, Patrícia Nero, Miguel Bernardes,
Alexandra Bernardo, Eva Mariz, Fátima Godinho,
Maria José Santos, Mónica Bogas, Margarida Oliveira,
Maria João Saavedra, Anabela Barcelos, Margarida Cruz,
Rui André Santos, Luís Maurício, Mário Rodrigues,
Guilherme Figueiredo, Alberto Quintal, José Vaz Patto,
Armando Malcata, José Canas da Silva, Domingos Araújo,
Francisco Ventura, Jaime Branco, Mário Viana Queiroz

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

Em Portugal registaram-se 13 casos de tuberculose (TB), no período de 1999 a 2005, num universo de 960 doentes expostos a terapêutica antagonista do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) (1,35%), 8 do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A idade média era de $46,7 \pm 13,8$ anos. Dos 13 casos, 9 tinham o diagnóstico de artrite reumatóide (AR), num total de 639 doentes expostos (1,4%), 3 de espondilite anquilosante (EA), em 200 doentes expostos (1,5%), e 1 de Artrite Psoriática (AP), em 101 doentes expostos (1%). O agente biológico instituído foi em 8 casos o infliximab (num universo de 456 doentes expostos, 1,5%), em 4 o adalimumab (num universo de 171 doentes expostos, 2,3%) e em 1 o etanercept (num universo de 333 doentes expostos, 0,3%). O tratamento biológico estava instituído há $11,1 \pm 8,7$ meses (mínimo 3 e máximo 50 meses), quando se desenvolveu a TB. Foi efectuada prova tuberculínica (PT) em 9 dos 13 doentes (os 4 doentes que não efectuaram PT prévia iniciaram terapêutica biológica antes de 2002). Em 3 casos o resultado da PT foi 0 mm, em 3 inferior a 10 mm, em um 14 mm e em dois 20mm. Nos três casos em que o resultado foi superior a 10 mm, foi prescrita isoniazida (IZN) 300mg durante 9 meses. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB foi de $2,6 \pm 2,9$ meses. A localização da TB foi pulmonar em 6 casos, ganglionar em 2, peritoneal e pulmonar em 2 e casos isolados com localização ganglionar e esplénica, osteoarticular e miliar. Registou-se um óbito e nos outros casos a evolução foi favorável com a instituição de antibacilares. Em dois casos (um tratado com adalimumab e outro com infliximab) ocorreu reacção paradoxal ao tratamento. Nenhum doente reiniciou a terapêutica biológica após o tratamento da TB.

Palavras-chave: Tuberculose; Antagonistas do TNF-alfa; Portugal

ABSTRACT

In Portugal, 13 cases of tuberculosis (TB) were reported, in the period between 1999 and 2005, in 960 patients exposed to anti-TNF α treatment (1,35%), 8 females and 5 males. Mean age was $46,7 \pm 13,8$ years. 9 patients had rheumatoid arthritis (RA), in 639 exposed patients (1,4%), 3 had ankylosing spondylitis (AS), in 200 exposed patients (1,5%) and 1 had psoriatic arthritis (PA), in 101 exposed patients (1%). The anti-TNF α used was in 8 cases infliximab (in 456 patients exposed, 1,5%), in 4 adalimumab (in 171 patients exposed, 2,3%) and in 1 etanercept (in 333 exposed, 0,3%). Treatment with a biological agent was started $11,1 \pm 8,7$ months (min 3 and max 50) before TB onset. Tuberculin skin test (TST) was performed in 9 out of the 13 patients (the other 4 had started biological therapy before 2002). In 3 cases the TST response was 0 mm, in 3 less than 10 mm, in one was 14 mm and in two 20mm. In the 3 cases with a TST response superior to 10 mm, isoniazid treatment 300mg/d was prescribed, during 9 months. The time between first symptoms and TB diagnosis was $2,6 \pm 2,9$ months. TB involvement was pulmonary in 6 patients, lymph node disease in 2, peritoneal and pulmonary in 2, osteoarticular in one case, lymph node disease and splenic in another and miliar TB in the last case. One death was reported; all of the other cases had a good outcome after anti-TB treatment. In two cases (one treated with adalimumab and the other with infliximab), paradoxical response to treatment occurred. None of the patients has restarted biological therapy after TB treatment.

Keywords: Tuberculosis; TNF-alpha antagonists; Portugal

TUBERCULOSE EM DOENTES REUMÁTICOS TRATADOS COM ANTAGONISTAS DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA: A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

João Eurico Fonseca,¹ Helena Canhão,¹ Cândida Silva,² Cláudia Miguel,² Maria Jesus Mediavilla,² Ana Teixeira,² Walter Castelão,³ Patrícia Nero,³ Miguel Bernardes,⁴ Alexandra Bernardo,⁴ Eva Mariz,⁴ Fátima Godinho,⁵ Maria José Santos,⁵ Mónica Bogas,⁶ Margarida Oliveira,⁷ Maria João Saavedra,⁷ Anabela Barcelos,⁸ Margarida Cruz,⁹ Rui André Santos,¹⁰ Luís Maurício,¹¹ Mário Rodrigues,¹² Guilherme Figueiredo,¹¹ Alberto Quintal,¹² José Vaz Patto,² Armando Malcata,⁷ José Canas da Silva,⁵ Domingos Araújo,⁶ Francisco Ventura,⁴ Jaime Branco,³ Mário Viana Queiroz¹
Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

Os fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) estão disponíveis desde o final da década de 90 e são terapêuticas utilizadas com eficácia no tratamento de doenças reumáticas (artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP) e artrite idiopática juvenil (AIJ)) refractárias à terapêutica convencional. Em países com elevada prevalência de tuberculose (TB), registou-se um aumento do número de casos de TB nos doentes sob estas terapêuticas.¹ A TB que surge em doentes sob terapêutica anti-TNF α resulta, na maioria das vezes, da reactivação de uma infecção latente e tem início, geralmente, nos primeiros meses de tratamento, exibindo frequentemente um comportamento atípico, por vezes difícil de diagnosticar.² Em Portugal, desde 2002 e até à actualidade, têm sido seguidas recomendações específicas para o rastreio de tuberculose activa (ou tuberculose doença – TD) e de tuberculose latente (TL) nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF α .^{3,4} No entanto, apesar destas medidas, têm ocorrido casos de tuberculose neste grupo de doentes. Para compreender e caracterizar melhor a dimensão do

problema da TB em doentes reumáticos tratados com antagonistas do TNF α e para avaliar o esquema de rastreio de TB em uso actualmente, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) promoveu a recolha e análise de todos os casos ocorridos desde o início da utilização destes fármacos em Portugal (Julho de 1999).

Objectivos

Caracterizar todos os casos de TB que ocorreram em doentes reumáticos expostos a antagonistas do TNF α nos Centros de Reumatologia do Continente e Ilhas.

Métodos

No âmbito do Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da SPR, foi elaborado e enviado, em Novembro de 2005, um inquérito a todos os Centros de Reumatologia portugueses, para recolha de informação sobre os doentes que desenvolveram TB sob terapêutica anti-TNF α . O inquérito incluía dados demográficos relativos ao doente e à doença reumática subjacente – idade, sexo, serviço de origem, data e diagnóstico da doença reumática, actividade da doença (*disease activity score*, DAS28 ou *Bath ankylosing spondylitis disease activity index*, BASDAI), terapêuticas actuais e anteriores, data de início e qual a terapêutica biológica instituída, co-morbilidades e dados relativos à infecção TB – data do diagnóstico, tempo de duração do tratamento biológico até ao diagnóstico de TB, localizações da TB, resultado da prova tuberculínica (PT) antes de iniciar biológico e após sintomas de TB, terapêutica prévia ao início do biológico com isoniazida (IZN),

1- Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria; 2- Instituto Português de Reumatologia; 3- Serviço de Reumatologia, Hospital Egas Moniz; 4- Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina do Porto; 5- Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta; 6- Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho; 7- Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; 8- Unidade de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro; 9- Hospital Distrital de Faro; 10- Serviço de Reumatologia, Hospital Militar Principal; 11- Serviço de Reumatologia, Hospital Divino Espírito Santo; 12- Serviço de Reumatologia, Hospital Central do Funchal.

duração e dose da IZN, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB, como foi efectuado o diagnóstico de TB (exame directo, cultural, biopsia, presuntivo com prova terapêutica), tratamento da TB, evolução da TB, duração do seguimento após diagnóstico da TB, se retomou terapêutica com biológico após tratamento da TB. Foi ainda efectuada uma actualização do número de doentes expostos a terapêutica biológica nos Centros de Reumatologia portugueses, por fármaco e por patologia. A informação foi recolhida, centralizada e analisada pelo GEAR-SPR.

Resultados

Todos os Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses participaram neste trabalho: Hospital de São João, Centro Hospitalar do Alto Minho – Ponte de Lima, Hospital Infante D. Pedro, Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital das Caldas da Rainha, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Hospital Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, Instituto Português de Reumatologia, Hospital Militar Principal, Hospital Garcia Orta, Hospital Distrital de Faro, Centro Hospitalar do Funchal - Madeira, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada - Açores.

Registaram-se 13 casos de tuberculose (Quadro I), num universo de 960 doentes expostos, 1,35%. Oito doentes eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A idade média era de $46,7 \pm 13,8$ anos. Dos 13 casos, 9 tinham o diagnóstico de AR (1 dos doentes, actualmente com 40 anos e com critérios de AR, iniciou a doença como uma artrite idiopática juvenil, AIJ), num número total de 639 doentes reumatóides expostos a antagonistas do TNF- α , 1,4%; 3 doentes tinham o diagnóstico de EA, num total de 200 doentes espondilíticos expostos, 1,5%; e 1 AP, num total de 101 doentes expostos, 1%.

O fármaco inibidor do TNF α instituído foi em 8 casos o infliximab, num total de 456 doentes expostos a este fármaco, 1,5%; em 4 o adalimumab, num total de 171 doentes expostos, 2,3%; e em 1 o etanercept, num total de 333 doentes expostos, 0,3%. O agente biológico estava instituído há $11,1 \pm 8,7$ meses (mínimo 3 e máximo 50 meses), quando se desenvolveu a TB. Dez doentes efectuavam concomitantemente terapêutica modificadora da doença (DMARD): 9 deles com metotrexato (MTX), isolado (7) ou em associação com a sulfassalazina (SLZ) (2), e um doente estava medicado com SLZ em monoterapia. Foi efectuada PT

em 9 dos 13 doentes; os 4 doentes que não efectuaram PT prévia, iniciaram terapêutica biológica antes de 2002, ano em que se iniciou de forma sistemática o *screening* prévio de TB nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF α . As primeiras recomendações portuguesas foram publicadas pela SPR em 2003 e o *cut-off* de positividade da PT para tratamento de TL era de 10mm.³ Em 3 casos o resultado da PT foi 0 mm, noutros 3 foi inferior a 10 mm, 14 mm num e 20mm em dois. Nos três casos em que o resultado foi superior a 10 mm, foi prescrita isoniazida (IZN) 300mg durante 9 meses. Dois doentes cumpriram rigorosamente esta prescrição, mas em relação ao terceiro há dúvidas se a adesão à terapêutica foi adequada. Apenas num dos casos havia história prévia de TB aos 3 anos de idade. Nos outros doentes não se registaram antecedentes relevantes. A localização da TB foi pulmonar em 6 casos, ganglionar em 2, peritoneal e pulmonar em 2 e registaram-se casos isolados nas seguintes localizações: ganglionar e esplénica, osteoarticular e miliar. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB foi de $2,6 \pm 2,9$ meses. O diagnóstico foi efectuado por exame directo e cultural em 4 casos, 1 caso por exame cultural (com exame directo negativo), em 2 por exame histológico de produtos de biopsia, em 1 por exame directo, cultural e histológico, e em 5 foi presuntivo, tendo-se efectuado e obtido resposta à prova terapêutica. Em todos os casos foi instituída terapêutica antibacilar quádrupla com IZN, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Os dois últimos fármacos foram efectuados durante 2 meses e os dois primeiros entre 9 a 18 meses. Em dois doentes, tratados com adalimumab e infliximab, ocorreu reacção paradoxal ao tratamento da TB. Registou-se um óbito, no doente com AIJ, com duração de doença de 25 anos, que apresentava envolvimento da TB pulmonar e extra-pulmonar (peritonite) e um intervalo de tempo entre o início dos sintomas de TB e o diagnóstico e instituição de antibacilares de 1 mês. Em todos os outros casos registou-se evolução favorável com a instituição de antibacilares. Nenhum doente reiniciou a terapêutica biológica após o tratamento da TB.

Discussão

Os casos de TB registados nesta série de doentes sob terapêutica anti-TNF α ocorreram em contextos distintos e reportam-se ao período entre 1999

Quadro I – Caracterização dos doentes com TB

Doente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sexo	M	F	F	F	F	F	M	F	M	M	M	F	F
Idade (anos)	35	54	59	56	63	48	25	22	49	42	40	46	68
Doença reumática	EA	AR	AR	AR	AR	AP	EA	AR	AR	AR	AR	AR	EA
Duração da patologia (anos)	3	6	7	23	7	18	5	2	17	9	25	8	50
Biológico	INF	ADA	INF	ADA	INF	INF	INF	ADA	ETA	ADA	INF	INF	INF
Duração do biológico até TB (meses)	3	10	70	4	7	16	3	7	20	11	5	28	26
DMARD	MTX	não	MTX	MTX	MTX	MTX			MTX	MTX	MTX	MTX	SLZ
concomitante			7,5	10	12,5	15	não	não	20	15	20	10	2
									+SLZ 2				
PT	<10	14	*	20	*	20	0	0	*	<10	0	<10	*
IZN	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N
Intervalo sintomas e diagnóstico TB (meses)		1	1,7	7	3	1	0,8	0,5	3,5	1	1	10	1
Localização TB	P+										P+		
	Peritoneal	P	P	Gg	Gg	P	Gg+esplen	P	P	Miliar	Peritoneal	Osteoart	P
Evolução TB	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Óbito	Boa	Boa

ADA – adalimumab; AP- artrite psoriática; AR – artrite reumatóide; DMARD – fármaco modificador de doença reumática; EA - espondilite anquilosante; ETA – etanercept; F – feminino; Gg – ganglionar; INF – infliximab; IZN – isoniazida; M – masculino; MTX – metotrexato; P – pulmonar; PT – prova tuberculínica; SLZ – sulfasalazina; TB- tuberculose; * Doente que iniciou anti-TNF antes de 2002.

e final de 2005. Os casos 3, 5, 9 e 13 (Quadro I) ocorreram em doentes que iniciaram terapêutica antes de 2002, não tendo sido realizada PT prévia ao início do anti-TNF α . Salienta-se que, destes casos, apenas o caso 5 (Quadro I) parece ter sido uma reactivação de TL, dado ter surgido 7 meses após o anti-TNF α , mas, como não foi realizado rastreio de TB prévio, não é contributivo para análise da eficácia dos procedimentos de detecção de TL. Os casos 3, 6, 9, 12 e 13 (Quadro I) surgiram mais de um ano após o início do anti-TNF α e, por isso, correspondem provavelmente a infecções de novo. Este facto é inerente às características epidemiológicas da TB em Portugal (incidência de 33,74/100.000 habitantes em 2004⁵) que conferem um elevado risco de contacto com o *Mycobacterium tuberculosis* à população em geral e, em particular, àqueles que têm maior contacto com o meio hospitalar, como é o caso dos doentes crónicos. No caso específico destes doentes reumáticos, a existência de uma imunossupressão crónica e a utilização de fármacos anti-TNF α , que

inibem a formação de granulomas, criam condições para uma má resposta inicial ao *Mycobacterium tuberculosis*, ocorrendo mais facilmente TD. É, por isso, fundamental manter uma vigilância contínua de sinais e sintomas de TB nos doentes sob terapêutica anti-TNF α .

Excluindo os casos já referidos (3, 5, 6, 9, 12 e 13), de interpretação mais complexa, podemos obter informações extremamente importantes sobre a validade do esquema de rastreio e tratamento de TB nos doentes candidatos a terapêutica com anti-TNF α a partir dos casos 1, 2, 4, 7, 8, 10 e 11, os quais aparentam ser casos de reactivação de TL em doentes que efectuaram PT.

Os casos 1, 7, 8, 10 e 11 (Quadro I) são particularmente relevantes porque ocorreram em doentes com PT inferior a 10 mm, considerado como limite para terapêutica de TL no momento em que estes doentes foram avaliados. Os casos 1 e 10 (Quadro I) tinham PT entre 5 e 10 mm e teriam sido submetidos a terapêutica de TL de acordo com a actualização das recomendações efectuada em

Dezembro de 2005 (limite da PT de 5 mm).⁴ No entanto, os casos 7, 8 e 11 (Quadro I) tinham uma PT de 0 mm e não apresentavam qualquer outro elemento clínico sugestivo da existência de uma TL. Estes 3 casos não seriam também submetidos a terapêutica mesmo tendo em conta a actualização de Dezembro de 2005. Poder-se-ia argumentar que a repetição da PT, 10 dias depois, no membro contra lateral, poderia tornar positiva a PT em 10 a 15% dos doentes, mas mesmo assim persistiria a hipótese de alguns doentes não serem detectados.⁶ Este facto está relacionado com a diminuição da reactividade à PT nos doentes submetidos a terapêutica imunossupressora.⁷

Os casos 2, 4 e 6 (Quadro I) ocorreram em doentes com PT superior a 10 mm e submetidos a terapêutica de TL (IZN 300mg durante 9 meses). O caso 6 ocorreu 16 meses após o início do anti-TNF α e, como foi argumentado anteriormente, poderá ser uma infecção de novo e não uma reactivação de TL. Independentemente deste detalhe, estes casos encerram uma preocupação adicional: os esquemas de terapêutica de TL têm uma eficácia máxima de 70%.⁶ Na prática, este facto implica que, mesmo após a terapêutica de TL, não é possível garantir que o doente uma vez exposto a um agente anti-TNF α não venha a desenvolver TD. Esta observação alerta, mais uma vez, para a necessidade de uma contínua vigilância de sinais e sintomas sugestivos de TB nos doentes sob terapêutica com fármacos anti-TNF α . Acrescente-se que, em Portugal, o esquema preferível para o tratamento da TL poderá não passar pelo uso da IZN isoladamente, durante 9 meses, mas sim pela utilização do esquema IZN, Rifampicina e Pirazinamida durante 2 meses (2HRZ) que tem um estudo de eficácia em curso a nível nacional.⁸

Em dois doentes (casos 4 e 7) ocorreu uma reacção paradoxal à terapêutica. Esta reacção define-se como a ocorrência de deterioração clínica num doente que estava inicialmente a responder bem à terapêutica antibacilar. Este fenómeno foi já anteriormente descrito em doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), onde ocorre com uma elevada frequência (35%).⁹ Estes casos têm sido explicados como uma resposta inflamatória excessiva, após a reconstituição imunológica e consequente aumento de apresentação antigénica, induzida pela terapêutica anti-retroviral e antibacilar.⁹ Recentemente foram descritos 4 casos de reacção paradoxal em doentes com TB no contexto de terapêutica prévia

com infliximab.² Que seja do nosso conhecimento, a reacção paradoxal aqui relatada em associação com o adalimumab é a primeira reportada com este fármaco e reforça a importância do TNF α para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente para a formação e manutenção dos granulomas.¹⁰ A reconstituição imunológica causada pela suspensão do anti-TNF α poderá estar na base desta reacção paradoxal, por analogia com o que se passa na infecção VIH. O conhecimento deste possível efeito da terapêutica da TB, nos doentes tratados previamente com fármacos anti-TNF α , é relevante porque, perante um agravamento sintomático, após uma boa resposta nas primeiras semanas de terapêutica antibacilar, a reacção paradoxal deve ser considerada como primeira explicação e devem ser evitadas alterações do esquema terapêutico com base na hipótese da existência de resistências. Nalgumas reacções paradoxais está indicado o uso transitório de corticóides.²

Outra observação que se destaca da análise desta casuística é a de que o número absoluto e relativo de casos de TB é superior nos doentes tratados com adalimumab e infliximab, face aos tratados com etanercept. Estes dados são coerentes com outras publicações. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, onde a incidência anual de tuberculose é de 6,2 casos por 100.000 habitantes, a incidência nos doentes tratados com infliximab é de 54 por 100.000 e nos doentes tratados com etanercept é de 28 por 100.000. Esta diferença poderá ser motivada apenas por exposição de populações com riscos diferentes de reactivação de tuberculose aos vários fármacos anti-TNF α .¹¹ No entanto, o mecanismo de acção poderá também explicar um menor risco de reactivação de tuberculose nos doentes tratados com etanercept. De facto, o efeito depletor dos anticorpos monoclonais anti-TNF α sobre as células que expressam TNF α e a sua capacidade de inibir de forma irreversível a sinalização via receptor p75 e p55, aspectos que não se verificam com o etanercept, constituem razões hipotéticas para uma menor preservação da estrutura do granuloma durante a terapêutica contínua com infliximab e adalimumab.¹²

Não se observaram diferenças aparentes na ocorrência de TB entre as diversas doenças reumáticas, entre os sexos, faixas etárias, duração da doença ou existência de exposição a DMARD concomitante. Todos os casos de TB foram

detectados e tratados precocemente. Tal como habitualmente descrito, mais de 50% dos casos tiveram envolvimento extra-pulmonar e a evolução foi favorável em todos os casos com excepção de um, em que a apresentação da TB foi aguda, caracterizada por pneumonia hipoxemiante e peritonite tuberculosa.

A frequência elevada de casos de TB nos doentes tratados com anti-TNF α reforça a necessidade de alterar o esquema de detecção e tratamento da TL em vigor em Portugal, trabalho também realizado pelo GEAR-SPR e publicado neste número da Acta Reumatológica Portuguesa.¹³ O novo esquema a adoptar deverá ser avaliado no futuro de forma a verificar se os problemas encontrados nesta casuística foram adequadamente resolvidos.

Referências

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
2. Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM, et al. Paradoxical response to antituberculosis therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 756-759.
3. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-189.
4. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
5. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde – Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>.
6. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 48: 1766-1772.
7. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
8. Pamplona P, Carvalho JM. Normas para a quimioprofilaxia da tuberculose. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Pneumologia* 2000; 35: 35-41.
9. Narita M, Ashkin D, Hollender E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:157-161.
10. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847-1855.
11. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-1255.
12. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 714-720.
13. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Acta Reuma Port* 2006; 31:237-45.

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

2006 EULAR Congress

Espanha, Barcelona
13-16 de Junho de 2007

Limite de Envio de Resumos:
31 de Janeiro de 2007

**OSTEOPOIKILOSE:
DOIS CASOS CLÍNICOS**

Ana Rita Cravo,
Carlo Villacreses,
J. Canas da Silva

Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A Osteopoiquiloze é uma doença óssea rara, hereditária de transmissão autossómica dominante, benigna, geralmente assintomática e frequentemente diagnosticada por acaso, como um achado radiográfico. Radiologicamente traduz-se por múltiplas lesões ósseas escleróticas em zonas justa-articulares, epífises e metáfises dos ossos longos. Os autores descrevem dois casos clínicos de osteopoiquiloze em indivíduos pertencentes à mesma família (irmãos).

Palavras-chave: Osteopoiquiloze; Doença óssea hereditária; Radiografia.

ABSTRACT

Osteopoikilosis is a rare, benign and autosomal dominant bone disease. It is usually asymptomatic and diagnosed as a radiological finding. Plain X- Ray films show multiple sclerotic lesions on periarticular areas, epiphyses and metaphyses of long tubular bones. The authors describe two cases of osteopoikilosis in subjects belonging to the same family (brothers).

Keywords: Osteopoikilosis, hereditary bone disease; radiography.

OSTEPOIQUILOSE: DOIS CASOS CLÍNICOS

Ana Rita Cravo,* Carlo Villacreses,** J. Canas da Silva***

Introdução

A Osteopoiquiloze, também denominada osteopatia condensante disseminada é uma displasia osteosclerótica do osso, hereditária, com transmissão autossómica dominante e geralmente assintomática.¹⁻⁴ Habitualmente é diagnosticada por acaso, constituindo um achado radiográfico.¹⁻⁴ Na radiografia convencional, traduz-se por numerosas lesões escleróticas, bem definidas, nas zonas periarticulares, epífises e metáfises de ossos longos, na maioria das vezes com distribuição simétrica.¹⁻⁴ Descrevemos dois casos clínicos, de dois irmãos, com esta patologia.

Caso Clínico 1

PMGP, 26 anos de idade, sexo masculino, raça caucasiana, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes. Recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Garcia de Orta após traumatismo *minor* do antebraço esquerdo. Nesta altura realizou radiografia do antebraço e mão esquerdos que revelou lesões escleróticas ovaladas e arredondadas, com cerca de 2 a 4 mm de diâmetro, nas zonas periarticulares dos ossos do carpo, metacarpofalângicas, interfalângicas e extremidade distal do rádio e cúbito. Posteriormente foi observado em consulta de Reumatologia. O doente apresentava-se assintomático e o exame objectivo geral e osteoarticular não revelou alterações. Perante o quadro clínico e face aos achados radiológicos foi colocada a hipótese de osteopoiquiloze. Foram solicitadas radiografias das mãos (Figura 1), da bacia (Figura 2), dos joelhos (Figura 3), dos cotovelos e ombros (Figura 4 e 5), das tibiotársicas e dos pés (Figura 6) que revelaram lesões semelhantes na bacia e justa-articulares nas metáfises e epífises do fémur, perónio, tibia, ossos do carpo e tarso, úmero, rádio e cúbito,

com distribuição simétrica. A avaliação analítica não revelou alterações. Foi confirmado o diagnóstico de osteopoiquiloze.

Caso Clínico 2

JCGP, 29 anos de idade, sexo masculino, raça cau-



Figura 1 (Caso clínico 1). Radiografia das mãos AP



Figura 2 (Caso clínico 1). Radiografia da bacia AP

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Assistente Contratado de Ortopedia

***Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta



Figura 3 (Caso clínico I). Radiografia dos joelhos AP



Figura 4 (Caso clínico I). Radiografia do ombro esquerdo AP

casiana, saudável, não referindo qualquer sintomatologia. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes. O exame objectivo não apresentava alterações. Após o seu irmão ter realizado radiografias que revelaram osteopoiquiose, realizou radiografias das mãos (Figura 7), da bacia (Figura 8), dos joelhos (Figura 9) e dos pés (Figura 10). Verificámos que apresentava o mesmo tipo de lesões escleróticas e simétricas sugestivas de osteopoiquiose. Assim, estávamos perante dois irmãos com o diagnóstico de osteopoiquiose. A mãe já tinha realizado radiografias que não apresentavam alterações sugestivas de osteopoiquiose. O pai não realizou estudo radiológico e não pretendia realizá-lo. Desconhece-se a existência de outros casos na família.



Figura 5 (Caso clínico I). Radiografia do ombro direito AP



Figura 6 (Caso clínico I). Radiografia dos pés AP

Discussão

A osteopoiquiose é uma doença rara, com transmissão autossómica dominante com penetrância variável, estando também descritos casos esporádicos e isolados da doença.¹⁻⁴ Homens e mulheres são igualmente afectados.³ Nesta patologia, sabe-



Figura 7 (Caso clínico 2). Radiografia das mãos AP



Figura 9 (Caso clínico 2). Radiografia dos joelhos AP



Figura 8 (Caso clínico 2). Radiografia da bacia AP



Figura 10 (Caso clínico 2). Radiografia dos pés AP

se que existe alteração da maturação do osso endocranal, mas no entanto a sua etiologia é desconhecida. Histologicamente observam-se condensações focais de osso compacto dentro da esponjosa.¹⁻³

É assintomática, geralmente diagnosticada após realização de uma radiografia por sintomas relacionados com outras patologias.^{2,3} Radiologicamente, são características as lesões escleróticas, ovaladas ou arredondadas com 2 a 10 mm de diâmetro, nas zonas just-articulares dos ossos do carpo, metáfises e epífises de ossos longos.¹⁻⁴ Na maioria das vezes apresenta uma distribuição simétrica. Nestes dois casos clínicos, as lesões encontradas, assim como a sua distribuição, são muito sugestivas de osteopoiquiose. A favor deste diagnóstico temos ainda o facto de dois indivíduos da

mesma família apresentarem a doença, o que sugere estarmos perante uma doença hereditária.

Raramente existe envolvimento do crânio, das costelas ou das vértebras.^{3,4} Frequentemente as lesões surgem na infância e geralmente persistem por toda a vida.² Características como a simetria das lesões, o raro envolvimento das diáfises e a ausência de alterações laboratoriais contribuem para o diagnóstico diferencial com outras patologias

cujo diagnóstico pode ser radiológico como é o caso da doença óssea de Paget. Outra característica que contribui para o diagnóstico diferencial é o facto de, no caso da osteopoiquiloze, a cintigrafia óssea não mostrar aumento de actividade nas áreas com alterações radiológicas.⁵ Estão descritos casos de osteossarcoma, condrossarcoma e tumores de células gigantes em doentes com osteopoiquiloze, mas a sua associação definitiva não está confirmada.^{2,3} Os principais diagnósticos diferenciais incluem as metástases ósseas osteoblásticas, a melorreostose, a encondromatose, a mastocitose e a condrodisplasia.¹⁻⁴ A melorreostose caracteriza-se radiologicamente por estrias longitudinais de densidade radiopaca ao longo do eixo dos ossos longos podendo afectar a cortical e o canal medular dos ossos longos de um único osso ou de vários ossos.⁴ Na cintigrafia óssea observa-se hiperfixação focal nos locais com alteração radiológica.⁵ A encondromatose ocorre nas epífises e metáfises de múltiplos ossos, originando alterações na cortical com distúrbio do crescimento.⁴

A associação de osteopoiquiloze com nódulos fibrosos amarelados, na região da derme, designa-se por Síndrome Buschke-Ollendorff^{1,3,4} e segundo alguns autores pode haver associação da osteopoiquiloze, com a artrite reumatóide, a esclerodermia, a diabetes mellitus, a queratose palmo-plan-

tar e a baixa estatura. Nestes dois casos clínicos, a osteopoiquiloze não está associada a nenhuma destas patologias.

Uma vez que se trata de uma doença benigna e assintomática não é necessária qualquer intervenção terapêutica. No entanto, não deixa de ser importante o seu reconhecimento e diagnóstico.

Endereço para correspondência:

Ana Rita Cravo
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: medicos.reumatologia@hgo.min-saude.pt

Referências

1. Tunc E, Savas S. Osteopoikilosis: report of a familial case. *Tr J Medical Science*. 1999; 29: 701-704
2. Carvalho A C P, Beze R S, Picinini S E. Osteopoikilose apresentação de um caso e revisão da literatura. *Radiol Bras* 2002; 35: 191-192
3. Khot R, Sikarwar J S, Gupta R P, Sharma GL. Osteopoikilosis: a case report. *Ind J Radiol Imag* 2005; 15: 453-454
4. Pizzol N D, Pizzol M M D. Osteopoikilose: relato de caso. *Rev Bras Ortop* 2002; 37: 467-469
5. Whyte MP, Murphy WA, Siegel BA. 99mTc-pyrophosphate bone imaging in osteopoikilosis, osteopathia striata, and melorheostosis. *Radiology*. 1978;127(2): 439-43

34th European Symposium on Calcified Tissues

Dinamarca, Copenhaga

5-9 de Maio de 2007

Limite de Envio de Resumos:

8 de Dezembro 2006

Reunião de Outono da SPR

Óbidos

7-9 de Outubro de 2005

ARACNOIDITE OSSIFICANTE EM
ESPONDILARTROPATIA SERONEGATIVA

I. Cunha, D. Nour,
J. A. P. Silva, J. Silva,
A. Malcata, R. Fernandes

Instituto Português de Reumatologia de Coimbra
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, 52 anos de idade, com Espondilite Anquilosante diagnosticada há 30 anos, internado por alterações neurológicas com 2 anos de evolução: parestesias, diminuição da sensibilidade e força nos membros inferiores; hiperestesia e disestesias na região abdominal e lombar; disfunção sexual, vesical e anal. Os exames imagiológicos revelaram lesões medulares graves de D1 a L5: calcificações peri-medulares, compressão medular e seringomielia.

A propósito deste caso raro, marcado pela exuberância clínica e das alterações imagiológicas, procede-se a uma curta revisão do envolvimento neurológico na Espondilite Anquilosante.

Palavras-Chave: Espondilite Anquilosante; Aracnoidite Ossificante; Mielopatia; Seringomielia

ABSTRACT

A 52 years old man, with the diagnosis of Ankylosing Spondylitis, since the age of 22, was admitted due to progressive neurological symptoms that had started two years before: paresthesias, impaired sensation and muscle weakness of the lower limbs; burning abdominal and lumbar pain; together with bladder, bowel and sexual dysfunction. Imaging investigations revealed severe lesions from D1 to L5: epidural calcification; spinal cord compression and syringomyelia.

Based on this case, the authors review the neurological complications of Ankylosing Spondylitis.

Key words: Ankylosing Spondylitis; Ossifying Arachnoiditis; Myelopathy; Siringomyelia

ARACNOIDITE OSSIFICANTE EM ESPONDILARTROPATIA SERONEGATIVA.

I. Cunha*, D. Nour**, J. A. P. Silva***, J. Silva***, A. Malcata****, R. Fernandes*****

Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória crónica com envolvimento essencialmente axial, em particular das articulações sacroilíacas e da coluna lombar. Afecta preferencialmente jovens entre os 15 e os 30 anos, com preponderância masculina, numa proporção de três para um. A sua prevalência é de 0,5 a 1% na população geral.¹

As complicações neurológicas da EA são raras e foram descritas pela 1ª vez em 1893 por Von Bechterew.² Estas situações incluem: lesão radicular isolada, que surge normalmente quando a doença está activa, produzindo dor, sem défices neurológicos importantes e que resolve espontaneamente;^{3,4} subluxação atlanto-axoideia espontânea, com compressão medular e consequente mielopatia;⁵ compressão radicular ou medular condicionada por fractura traumática da coluna vertebral anquilosada;^{6,7} compressão da cauda equina secundária a estenose lombar e/ou aracnoidite.^{8,9} (Quadro I)

A mielopatia, secundária a outras causas, que não as acima indicadas, é uma situação ainda menos frequente, com raras descrições na literatura.^{10,11} A aracnoidite ossificante (AO) sintomática, é uma condição rara, considerada uma variante invulgar da aracnoidite adesiva crónica. As calcificações perimedulares podem condicionar compressão das estruturas nervosas, resultando em quadros de mielo ou radiculopatia. Podem ainda complicar-se, com formação de cavidade seringomiélica.¹²

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

**Reumatologista do Instituto Português de Reumatologia de Coimbra

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

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

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

Caso Clínico

O doente, um homem de 52 anos, com EA conhecida há 30 anos, foi internado no nosso serviço para esclarecimento de alterações neurológicas. Descrescia a instalação progressiva, desde há 2 anos, de parestesias e diminuição da força dos membros inferiores, dificultando a marcha, a que se associavam parestesias e hiperestesia algica intensa do abdómen e região lombar e disfunção esfíncteriana (vesical e anal), alternando períodos de incontinência com períodos de retenção. Referia disfunção sexual (inicialmente ejaculação retrógrada e posteriormente impotência) e emagrecimento (15% do peso corporal inicial).

A sua doença tinha tido envolvimento predominantemente axial, sem manifestações sistémicas. Devido à evolução da doença fora submetido a diversas cirurgias, incluindo artroplastia total da anca direita (18 anos antes, com revisão há um ano) e osteotomia (L2-L3) para correcção da cifose dorsal 11 anos antes. Encontrava-se medicado com diclofenac 75mg, duas tomas diárias, cloridato de sertralina 50mg, uma toma diária, e mexazolam 1mg, uma toma diária. Nunca fora exposto a imunossuppressores. Tinha hábitos alcoólicos e tabágicos moderados desde há longa data.

Quadro I: Complicações Neurológicas da Espondilite Anquilosante

Causa	Complicação
Subluxação atlanto-axoideia	Mielopatia
Fractura vertebral /Listese	Compressão radicular/medular
Calcificação dos ligamentos intravertebrais	Compressão radicular/medular
Estenose Foraminal	Lesão radicular isolada
Inflamação Axial	Lesão radicular isolada
Estenose lombar / Aracnoidite	Síndrome da cauda equina

O exame objectivo revelava atrofia muscular generalizada, anquilose completa da coluna vertebral e cifoescoliose dorso lombar com flexão anterior do tronco (Figuras 1 e 2). A distância oc-



Figura 1. Cifoescoliose dorso lombar com flexão anterior do tronco



Figura 2. Cifoescoliose dorso lombar com flexão anterior do tronco

cipital-parede era de 16 cm, o teste de Schöber de zero e a expansão torácica de 1 cm.

O exame neurológico demonstrou a existência de paraparésia espástica grau 4 à direita e 3 à esquerda. Os reflexos miotáticos eram vivos e simétricos nos membros superiores, mas ausentes nos inferiores, com sinal de Babinsky bilateral. Existia hipostesia termo-álgica com nível de sensibilidade em D5, mais grave no membro inferior esquerdo. A sensibilidade anal não foi pesquisada. A marcha era possível apenas com apoio de duas canadianas.

Não encontramos outras alterações relevantes no exame físico.

Os exames laboratoriais, incluindo reagentes de fase aguda, não mostravam alterações.

O estudo electromiográfico dos segmentos de L2 a S1, excluiu a existência de lesão radicular lombo sagrada.

As radiografias da bacia e coluna vertebral mostravam a típica coluna de “bambu”, e anquilose das articulações sacroilíacas (Figura 3). A tomografia axial computadorizada (TAC) da coluna



Figura 3. Radiografia anteroposterior da coluna lombar mostrando anquilose vertebral e calcificação do ligamento longitudinal posterior.

dorsal e lombar revelou indícios de calcificação anterior dos discos intervertebrais, anquilose das facetes e articulações costovertebrais, características de EA. Mostrou ainda calcificação dural, em anel incompleto, de D10 a L3 e, de todo o saco dural, de L4 a S1, bem como calcificações intracanales, com localização periférica de predomínio dorsal, de D5 a D10 e, anterior, em D6, D7 e D10. Estas alterações foram consideradas compatíveis com aracnoidite ossificante (Figuras 4 e 5).

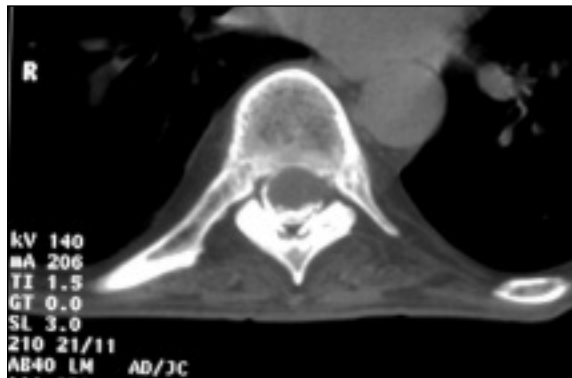


Figura 4. TAC da coluna dorsal, estudo em janela óssea, identifica anquilose costovertebral e calcificação dural em anel incompleto.

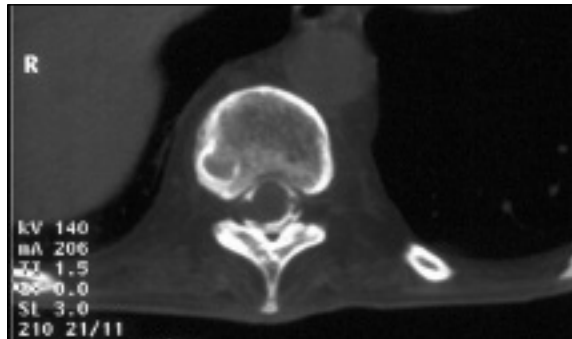


Figura 5. TAC da coluna dorsal, estudo em janela óssea, identifica calcificação dural em anel quase completo no plano de D10.

A RM dorso lombar revelou, para além de alterações típicas de EA, canal estreito medular de D1 a L5, associadas a aracnoidite adesiva, bem como cavidade seringomiélica de D8 a D12 (Figuras 6 a 9).

Não se evidenciaram quaisquer lesões traumáticas, lesões tumorais ou divertículos, nem se identificaram calcificações durais na RM.

Em Outubro de 2003, três meses após o seu internamento, o doente foi submetido a cirurgia para descompressão medular localizada à coluna dorsal (D5-D11) e, um ano mais tarde, envolvendo

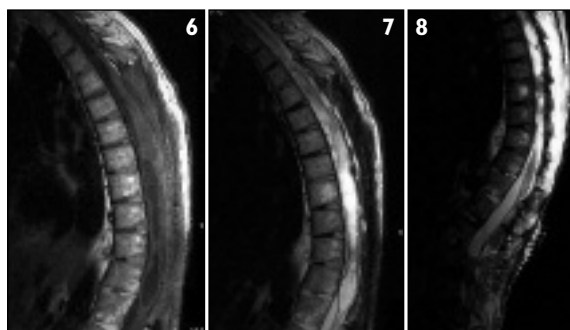


Figura 6. RM imagem T1 sagital da coluna dorsal: Cavidade seringomiélica D7-D12; fusão intersomática anterior, *squaring* vertebral e calcificação dos ligamentos longitudinais anterior e posterior.

Figura 7. RM imagem T2 sagital da coluna dorsal: Ectasia Dural.

Figura 8. RM imagem T2 sagital da coluna dorso-lombar: Ectasia Dural anterior volumosa de D12 a L4 comprimindo posteriormente a cauda equina e o cone medular.

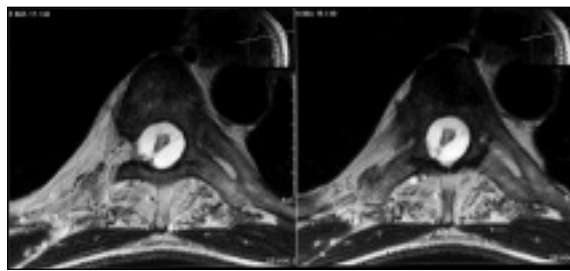


Figura 9. RM imagem T2 transversal da coluna dorsal: Cavidade seringomiélica; alterações de aracnoidite adesiva e atrofia medular.

a coluna lombar (D12-L5). Foi realizada laminectomia e identificada formação longitudinal calcificada, envolvendo a medula, que foi removida (Figuras 10 e 11). As raízes nervosas da cauda equina encontravam-se aderentes a essa placa e umas às outras, apresentando mobilidade limitada.

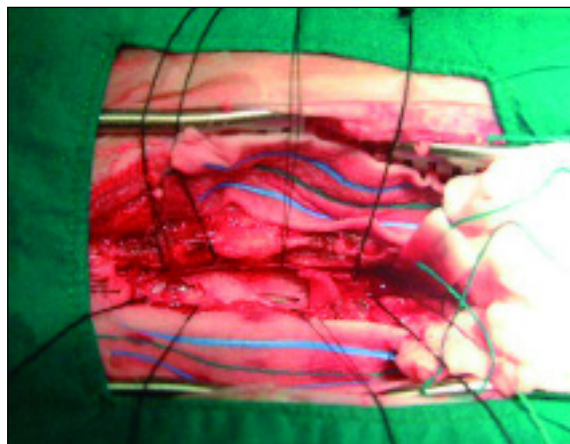


Figura 10. Placa calcificada aderente à *dura mater*, em toda a extensão da cauda equina, comprimindo as raízes nervosas.

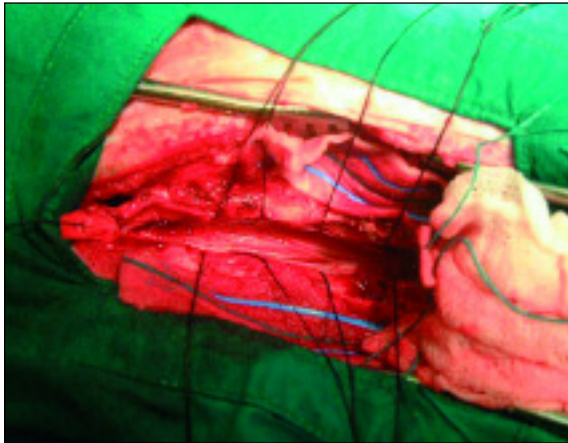


Figura 11. Raízes nervosas da cauda equina livres, após excisão da placa calcificada.

Dois meses após a última cirurgia, o doente apresentava uma recuperação funcional ligeira, com melhoria subjectiva e objectiva das alterações da sensibilidade nas regiões abdominal, lombar e membros inferiores, bem como da força destes últimos. Mantinha paraparésia, mas agora grau 4+ à direita e 3+/4 à esquerda. Os reflexos patelar e aquiliano estavam presentes e os cutâneo-plan-tares indiferentes. O doente referia obstipação e incontinência urinária ocasional, apresentando resíduo miccional importante com necessidade de auto-algalias. Mantinha necessidade de apoio de canadianas para a marcha.

Discussão

Embora a coluna vertebral seja a estrutura mais frequente e extensivamente atingida na EA, as complicações neurológicas são raras.

A mielopatia pode ocorrer, em doentes com EA, na sequência de subluxação atlanto-axoideia, fractura vertebral ou listese, calcificação dos ligamentos intravertebrais ou, eventualmente, por um processo de aracnoidite, cuja patogenia não se conhece na globalidade.

O nosso doente apresentava, à data do internamento, um quadro clínico de mielopatia dorso-lombar.

Na literatura encontramos a descrição de um doente com EA que desenvolve, ao longo de 39 anos, um quadro de mielopatia ascendente resultando em tetraplegia flácida. Os primeiros sintomas apresentaram-se semelhantes a uma Síndrome da Cauda Equina (SCE), com agravamento progressivo de paraplegia para tetra-

plegia flácida, com nível motor em C6 e sensitivo em C3. O quadro sugeria lesão completa da medula por provável compressão vascular, secundária à anquilose da coluna vertebral do doente. No entanto, após realização de vários exames complementares de diagnóstico, a etiologia da situação ficou por esclarecer.¹⁰

Em relação a casos de paraparésia espástica, em doentes com EA, encontramos apenas o relato de um caso, de instalação súbita, cujo estudo exaustivo, no sentido de identificar a sua causa, foi inconclusivo, levando os autores a assumir o diagnóstico de mielite transversa. O doente foi tratado com pulsos de corticóides em doses altas com remissão completa do quadro em 4 semanas.¹¹ Embora também sejam raros os casos de SCE associada à EA, existem cerca de 100 descrições na literatura.^{9,13-22} Os seus sintomas devem-se a lesão progressiva dos últimos nervos espinais e incluem dor e diminuição da sensibilidade dos membros inferiores e períneo, bem como disfunção esfinteriana. As alterações esfinterianas e sensitivas ocorrem no início do quadro. As alterações urinárias podem mimetizar patologia prostática, resultando por vezes em cirurgias inapropriadas. As queixas álgicas são habitualmente relevantes. Os défices motores são menos frequentes. Esta síndrome surge, normalmente, em fases avançadas da doença, quando a EA está quiescente e os testes laboratoriais são normais, o que torna intrigante a sua patogénese.¹⁵⁻¹⁷ Estudos imagiológicos sugerem que ocorra ectasia dural lombar com múltiplos divertículos aracnoideos posteriores, que condicionam compressão nervosa e erosão das lâminas e processos espinhosos na região lombosagrada. A RM mostra, caracteristicamente, alargamento, ao invés de estenose, do canal medular.^{13,14,23-25}

A documentação de radiculopatia lombosagrada múltipla pelo Electromiograma (EMG) ajuda a confirmar o diagnóstico de SCE. Contudo, estão descritos casos de SCE com EMG normal, especialmente quando a evolução das alterações neurológicas é inferior a três anos.^{26,27}

As várias teorias que tentam explicar a patogenia desta síndrome, podem também, em parte, justificar o processo que conduziu à mielopatia do nosso doente.

Matthews⁴ explica o processo baseado na existência de aracnoidite adesiva, ou seja, um processo inflamatório exsudativo da *pia mater* que envolve as raízes nervosas, provocando lesões fibróticas adesivas, entre as raízes nervosas, e as paredes do

saco dural. Estes focos inflamatórios da *dura mater* provocam a sua adesão às estruturas adjacentes, reduzem a sua elasticidade e capacidade de adaptação às flutuações da pressão do líquido cefalorraquídeo e promovem a formação de divertículos ou ectasias durais e erosões ósseas.^{4,13,15,25} O processo inflamatório axial inicial ou as alterações mecânicas ou vasculares, daí resultantes, podem ser responsáveis por lesões degenerativas nos nervos espinhais.

Tullous e colaboradores defendem que a inflamação ligamentar na EA pode constituir o ponto de partida do processo, por envolvimento das estruturas contíguas, como as meninges e os elementos vertebrais posteriores. Em alguns casos esta situação poderia evoluir para uma aracnoidite adesiva e erosões da lâmina e apófises espinhosas, com desenvolvimento posterior de divertículos.¹³ De forma semelhante, o processo inflamatório axial do nosso doente poderá ter induzido lesões degenerativas medulares e a formação de aracnoidite adesiva, com posterior calcificação.

A observação macroscópica, *postmortem* ou intra operatória, das raízes nervosas de doentes com síndrome da cauda equina, associada a EA de longa evolução, sugere que a aracnoidite estará presente desde fases precoces da EA, tornando-se inactiva mais tarde: quanto maior o intervalo de tempo entre o início da doença e essa observação, menores são os sinais inflamatórios.⁴

No nosso doente não se encontraram alterações imagiológicas características de SCE, subluxação

calcificações isoladas das meninges são frequentes, surgindo em 43 a 76% dos corpos. Estas lesões são normalmente assintomáticas e interpretadas como benignas. Pelo contrário, a aracnoidite ossificante sintomática é uma condição rara, cujo diagnóstico surge na sequência da investigação de sintomas neurológicos graves. Ocorre com frequência idêntica em ambos os sexos e a idade média do diagnóstico é de 53,4 anos. Na maioria dos casos, a AO é secundária a diversos eventos ocorridos vários anos antes, como por exemplo, hemorragia subaracnoide, mielografia, traumatismos ou cirurgias vertebrais, malformações arterio-venosas, meningite e anestesia epidural.^{28,29}

Estão descritos na literatura, 50 casos de AO, com localizações diversas: coluna dorsal, lombar, dorso-lombar e lombo-sagrada; mas, nenhuma tão extensa quanto a do nosso doente. O quadro clínico mais frequente é o de raquialgias e paraparesia. A localização da AO na coluna dorsal, associa-se a défices neurológicos mais graves.²⁸ Aracnoidite ossificante familiar, também já foi descrita.³⁰

Existem três classificações para a AO, propostas por diferentes autores: Jaspan e colaboradores, em 1990³¹; Silavin e colaboradores, em 1999³² e, mais recentemente, Domenicucci e colaboradores, em 2004²⁸. Esta última, baseia-se na forma e posição das calcificações no saco dural, compreendendo três tipos: (Quadro II)

O tipo I está descrito, exclusivamente, na coluna

Quadro II: Classificação da Aracnoidite Ossificante

Tipo I	Calcificação semicircular, “banana-like”, envolvendo parte do saco dural
Tipo II	Calcificação em forma de anel, envolvendo toda a circunferência do saco dural
Tipo III	Calcificação em “favo de mel”, envolvendo todo o conteúdo do saco dural

atlanto-axoideia, fractura vertebral ou listese, identificando-se sim, calcificações durais extensas de D5 a L5. Encontrámos na literatura apenas uma referência, recente, a um caso de EA onde foram identificadas calcificações durais na TAC da coluna lombar, estas num contexto de SCE.¹⁴ Tanto neste caso, como no nosso, as calcificações não são visualizáveis na RM. A explicação sugerida para a patogenia destas calcificações é de que resultem de alterações distróficas, secundárias a processo inflamatório crónico da EA.

Sabe-se, com base nos achados de autópsias, que

dorsal, o tipo III, exclusivamente na coluna lombar e o tipo II pode surgir em ambas as regiões. Na literatura existe apenas um caso descrito de AO múltipla, com lesões tipo II na região dorsal e tipo III na região lombar.³³ O nosso doente apresenta lesões tipo I e II, tanto na região dorsal, como na lombar.

A avaliação da AO deve englobar a realização de TAC e RM.

A TAC é ideal para demonstrar anquilose óssea, erosões das lâminas e apófises espinhosas e, mais especificamente na AO, calcificações, sendo o

exame imagiológico mais adequado para este diagnóstico. Apesar de menos sensível na identificação de calcificações, a RM é mais informativa nos casos de mielopatia, ajudando-nos a confirmar o diagnóstico, identificar o nível da lesão, alterações medulares associadas e/ou excluir causas tratáveis.^{12,28} No caso do nosso doente, permitiu identificar a cavidade seringomiélica.

Embora o tratamento da aracnoidite passe, essencialmente, por intervenções cirúrgicas, existem alguns relatos de administrações intratecais de metilprednisolona³⁴ ou hialuronidase³⁵ com benefício clínico. Os anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides orais, numa fase inicial da aracnoidite, também demonstram algum benefício. A radioterapia, com o seu efeito anti-inflamatório, foi também usada mas com benefício apenas transitório.^{17,18}

As estratégias terapêuticas variam, de doente para doente, consoante a clínica e o tipo de calcificação presente. O tratamento médico conservador, naqueles doentes com défices neurológicos ligeiros e queixas predominantemente álgicas, tem resultados satisfatórios. As laminectomias descompressivas, remoção das calcificações e/ou duroplastias são procedimentos reservados para casos graves, em que haja evidente deterioração neurológica. As calcificações tipo III são muito difíceis de remover uma vez que envolvem as raízes da cauda equina e os únicos autores a fazê-lo foram Kitagawa e colaboradores.³³ Este tipo de lesão, normalmente, não origina sintomas neurológicos graves, nem rapidamente progressivos, pelo que o tratamento conservador é a opção mais frequente. Relativamente ao tratamento de condições associadas, como a seringomielia, apenas Slavin³² descreveu a realização de derivação seringoperitoneal.

Os resultados, a longo prazo, destas cirurgias são muito variáveis. Domenicucci²⁸ reviu a literatura, encontrando benefício clínico em apenas 50% dos casos, na maioria dos quais, mínimo. A proximidade e aderência da placa calcificada às restantes estruturas neuronais, implicam uma ressecção delicada e meticulosa das calcificações, tentando garantir a descompressão medular, sem causar novas lesões neurológicas.

Após as duas cirurgias, com laminectomias de D5 a L5, para descompressão medular, a que o nosso doente foi submetido, houve melhoria importante das queixas álgicas e sensitivas, bem como discreta recuperação da força dos membros inferiores.

Em resumo, neste caso de paraparésia espástica associada à EA, foi identificada uma extensa “couraça” calcificada revestindo a medula dorso-lombar e as raízes da cauda equina, bem como cavidade seringomiélica. Foram excluídas situações infecciosas, neoplásicas, traumáticas, de subluxação atlanto-axoideia, malformações arterio-venosas, realização prévia de mielografia ou anestesia epidural, que pudessem ter justificado essas alterações neurológicas. Assim, a aracnoidite adesiva crónica, secundária ao processo inflamatório axial, com posterior “ossificação” e complicada de seringomielia, parece ser a explicação etiológica mais plausível para a mielopatia do nosso doente. Neste caso, a extensão das lesões de AO, leva-nos também a ponderar a hipótese de que, para além da doença inflamatória subjacente, parte deste processo tenha surgido em consequência da osteotomia a que o doente foi submetido, 9 anos antes de iniciar as suas queixas neurológicas.

Até à data não temos conhecimento de outros casos clínicos de EA com lesões de calcificação perimedulares, tão extensas quanto as do nosso doente, que condicionaram este quadro exuberante de mielopatia dorso-lombar.

O tratamento da AO continua a ser controverso e pode constituir um dilema cirúrgico, uma vez que a remoção das calcificações não assegura, a 100%, melhoria clínica, e pode deixar sequelas neurológicas graves.

Na maioria dos doentes com alterações neurológicas secundárias a EA os sintomas progridem, não se conhecendo actualmente qualquer terapêutica verdadeiramente eficaz.

Referências

1. Khan MA. Ankylosing Spondylitis the facts. Oxford University Press 2003.
2. Von Bechtrew. Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung his besondere Erkrankungsform. Neurol centralblatt 1893; 12: 426-434.
3. Cumming WJK, Saunders M. Radiculopathy as a complication of ankylosing spondylitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41: 569-570
4. Matthews WB. The neurological complications of ankylosing spondylitis. J Neurol Sci 1968; 6: 561-573.
5. Sharp J, Purser DW. Spontaneous atlanto-axial dislocation in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1961; 20: 47-77.
6. Weinstein PR, Karpman RR, Gall EP. Spinal cord injury, spinal fracture, and spinal stenosis in ankylosing spondylitis. J Neurosurg 1982; 57: 609-616.
7. Westmark KD, Weissman BN. Complications of axial

- arthropathies. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 423-435.
8. Luken MG, Patel DV, Ellman MH. Symptomatic spinal stenosis associated with ankylosing spondylitis. *Neurosurgery* 1982; 11: 703-705.
 9. Mitchell MJ, Sartoris DJ, Resnick D. Cauda equine syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Radiology* 1990; 175: 521-525.
 10. Zwecker M, Daich A, Blumen N, Zeilig G and Ohry A. Slow ascending myelopathy, tetraplegia, carcinoma of bladder and amyloidosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Spinal Cord* 2000; 38:327-329.
 11. Oh DH, Jun JB, Kim HT, Lee SW, Jung SS, Lee IH and Kim SY. Transverse myelitis in a patient with long-standing ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(2):195-196.
 12. Brammah TB, Jayson MIV. Syringomyelia as a complication of spinal arachnoiditis. *Spine* 1994; 19(22):2603-2605.
 13. Tullous MW, Holger MD, Skerhut EI et al. Cauda equine syndrome of long-standing ankylosing spondylitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1990; 73: 441-447.
 14. Bilgen IG, Yuntun N, Ustun EE, Oksel F, Gumusdis G. Adhesive arachnoiditis causing cauda equine syndrome in ankylosing spondylitis: CT and MRI demonstration of dural calcification and a dorsal dural diverticulum. *Neuroradiology* 1999; 42: 508-511.
 15. Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, Goldstein NP, Ginsburg WW. Cauda equine syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 1983;14: 662-669.
 16. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 224-226.
 17. Paul G, Engelbeen JP, Malghem J et al. Spondylarthritis ankylosante et syndrome partiel de la queue de cheval. A propos de quatre cas, et revue de la littérature. *Revue Rhum* 2001; 58:527-534.
 18. Young A, Dixon A, Getty J, Renton P, Vacher H. Cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis: use of electromyography and computerised tomography in diagnosis. Case report *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 317-322.
 19. Shaw PJ, Allcutt DA, Bates D, Crawford PJ. Cauda equina syndrome associated with multiple lumbar arachnoid cysts in ankylosing spondylitis: improvement following surgical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1076-1079.
 20. Charlesworth CH, Sary LE, Stevens J, Towmey B, Mitchell R. MRI demonstration of arachnoiditis in cauda equina syndrome of ankylosing spondylitis. *Neuroradiology* 1996; 38: 462-465.
 21. Okada S, Hase H, Hirasawa Y, Ogawa H, Takahashi K, Shibata S. A case of lumboperitoneal shunt for cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis. *Clin Radiol* 1992; 45: 134-136.
 22. Larner AJ, Pall HS, Hockley AD. Arrested progression of cauda equina syndrome of ankylosing spondylitis after lumboperitoneal shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 115-116.
 23. Tyrrell PNM, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 714-717.
 24. Abello R, Rovira M, Sanz MP et al. MRI and CT of ankylosing spondylitis with vertebral scalloping. *Neuroradiology* 1988; 30: 272-275.
 25. Rubenstein DJ, Alvarez O, Ghelman B, Marchisello P. Case report: cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis: MR features. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:511-513.
 26. Soeur M et al. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis. Anatomical, Diagnostic, and Therapeutic Considerations. *Acta Neurochirurgica* 1981; 55: 303-315.
 27. Pattin S, Bequet D, Doury P. Spondylarthritis ankylosante severe avec syndrome myelo-radicaire cervico-dorsale. *Revue du Rhumatisme*, 1991; 58(12): 883-885.
 28. Domenicucci M, Ramieri A, Passacantilli E, Russo N, Trasimeni G, Delfini R. Spinal Arachnoiditis Ossificans: Report of Three Cases. *Neurosurgery* 2004; 55:E1011-E1017.
 29. Manabe Y, Shiro Y, Warita H, Hayashi T, Nakashima H, Abe K. Fluctuating monoplegia due to venous insufficiency by spinal arachnoiditis ossificans. *J Neurol Sciences* 2000; 178:163-166.
 30. Nagai M, Sakuma R, Aoki M, Abe K, Itoyama Y. Familial spinal arachnoiditis with secondary syringomyelia: clinical studies and MRI findings. *J Neurol Sciences* 2000; 177:60-64.
 31. Jaspan T, Preston J, Mullholland RC, Webb JK. The CT appearance of arachnoiditis ossificans. *Spine* 1990; 15:148-151.
 32. Slavin KV, Nixon RR, Nesbit GM, Burchiel KJ. Extensive arachnoid ossification with associated syringomyelia presenting as thoracic myelopathy: Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 91(suppl 2):223-229.
 33. Kitagawa H, Kanamori M, Tatezaki S, Itoh T, Tsuji H: Multiple spinal ossified arachnoiditis: A case report. *Spine* 1990; 15:1236-1238.
 34. Sehgal AD, Garner WT. Pantopaque "arachnoiditis": Treatment with subarachnoid injections of corticosteroids. *Cleveland Clinic Quarterly* 1962; 29:177-188.
 35. Gourie-Devy M, Satish P. Intrathecal hyaluronidase treatment of chronic spinal arachnoiditis of noninfective etiology. *Surg Neurol* 1984; 22:231-234.

Endereço para correspondência:

Inês Cunha
 Praceta Mota Pinto
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 Coimbra
 Portugal
 Telef:239400439
 E-mail: mariainescunha@gmail.com

ARTRALGIAS INCAPACITANTES
DO PUNHO DIREITO
EM MULHER JOVEM

Anabela Barcelos

Unidade de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro.

ARTRALGIAS INCAPACITANTES DO PUNHO DIREITO EM MULHER JOVEM

Anabela Barcelos*

Doente de 31 anos de idade, sexo feminino, jardineira, caucasiana e residente em Aveiro, enviada à consulta de Reumatologia por artralgias incapacitantes do punho direito.

Aos 26 anos de idade iniciou, sem factor desencadeante e de forma insidiosa, artralgias de ritmo mecânico do punho direito com agravamento progressivo no último ano, altura em que as queixas passaram a ter ritmo misto por vezes com tumefacção articular e limitação funcional, sobretudo para movimentos de extensão e flexão do punho.

Sem outras queixas articulares ou extra-articulares.

O exame objectivo osteoarticular revelou palpação e movimentos de extensão e flexão dolorosos do punho direito com tumefacção apenas numa das observações em consulta. Sem outras alterações.

Os exames laboratoriais realizados não revelaram alterações (hemograma, bioquímica completa, proteína C reactiva, velocidade de sedimentação, urina II, enzima de conversão da angiotensina, serologias virais e bacterianas, culturas de sangue e urina, etc). A radiografia do tórax PA também não mostrou alterações, assim como a radiografia das mãos.

O cintigrama osteoarticular (Figura 1) revelou hiperfixação localizada ao punho direito (possivelmente no semilunar) e a ressonância magnética

nuclear (RMN) do punho direito (Figuras 2 e 3) evidenciou contornos mal definidos do semilunar, com áreas de hipersinal em T2 e textura heterogénea compatível com necrose óssea (doença de Kienböck).

Após o diagnóstico a doente foi enviada à consulta de Ortopedia para decisão cirúrgica.

Com este caso clínico, a autora pretende chamar a atenção para uma doença rara, como é a doença de Kienböck, mas que deve constar da lista de diagnóstico diferencial de artralgias localizadas ao punho da mão dominante, sobretudo em doentes sujeitos a traumatismos repetitivos, como é o caso desta doente, jardineira de profissão.

Endereço para correspondência

Anabela Barcelos
Unidade de Reumatologia
Hospital Infante D. Pedro
Av. Dr Artur Ravara
3814-501 Aveiro
E-mail: a.barcelos@netcabo.pt



Figura 1. Cintigrama Osteoarticular.

*Reumatologista. Responsável pela Unidade de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro.



Figuras 2 e 3. RMN do punho direito.

■ **Reunião de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia**

Local e Data: Portugal, Monfortinho. 6-8 de Outubro de 2006.

■ **X Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica**

Local e Data: Portugal, Lisboa. 12 e 13 de Outubro de 2006.

■ **V Congresso Português de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas**

Local e Data: Portugal, Lisboa. 20 e 21 de Outubro de 2006.

■ **Ist Mediterranean Workshop on Clinical Immunology**

Local e Data: Portugal, Évora. 26-29 de Outubro de 2006.

■ **ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Washington, D.C. 11-15 de Novembro de 2006.

Pre-Conference Courses: 10 e 11 de Novembro de 2006.

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

Local e Data: Portugal, Lisboa. 14 e 15 de Dezembro de 2006.

■ **7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Portugal, Porto. 28-31 de Março de 2007.

Limite de Envio de Resumos: 15 de Janeiro de 2007.

■ **27th European Workshop for Rheumatology Research**

Local e Data: Itália, Florença. 22-24 de Fevereiro de 2007.

Limite de Envio de Resumos: 10 de Dezembro 2006.

■ **34th European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: Dinamarca, Copenhaga. 5-9 de Maio de 2007.

Limite de envio de Resumos: 8 de Dezembro 2006.

■ **The 8th International Congresso n SLE**

Local e Data: China, Shangai. 23-27 de Maio de 2007.

Limite de Envio de Resumos: 13 de Dezembro 2006.

■ **2006 EULAR Congress**

Local e Data: Espanha, Barcelona. 13-16 de Junho de 2007.

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2007.

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 subscorre 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 Outubro de 2005 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:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores;
- c) recusados.

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas 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 jefonseca@netcabo.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biênio 2005-2006):

para a morada permanente:

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

ou para:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.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

- a) Título (sem autores)
- b) 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.

- c) Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao 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 abreviações 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 a 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 abreviações 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 10x15 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 artigo 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 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

Separatas: 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 Internacional Committee of Medical Journal Editors, published initially in N Engl J Med 1991; 324: 424-28, updated in October 2005 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 jefonseca@netcabo.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

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

or to:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.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' 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; Patients 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, Patients 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 AF. 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: 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: _____