

Espondilartropatias

Spondyloarthropathies

Seleção de artigos e comentários feitos por

Valderílio Feijó Azevedo⁽¹⁾ e Sinara da Silva Freitas⁽²⁾

Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, et al: *Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease progression* (Espondiloartropatias indiferenciadas em brasileiros: importância do HLA B27 e dos alelos B7-CREG na caracterização e na progressão da doença) *J Rheumatol* 30: 2632-7, 2003. Instituição: Serviço de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Os autores conduziram um estudo controlado em pacientes portadores de espondiloartropatias indiferenciadas (EI), objetivando analisar o perfil de HLA B27 e grupos alelos de reação cruzada B7(CREG). Oitenta pacientes com EI incluídos no estudo (40 HLA B27+, 40 HLA B27-) foram acompanhados por dois anos. O grupo-controle era composto de 66 pacientes HLA B27+ e 112 pacientes HLA B27-, que não apresentavam história de espondiloartropatia. Os alelos HLA-B foram classificados em: de alta resolução (alelos B*27) e de baixa resolução (alelos B&-CREG, i.e., B87, B*54, B*55, B*56, B*40, B*42) usando teste de reação de polimerase em cadeia altamente específicos. Os HLA-B*2705 foram os alelos mais freqüentemente encontrados, observados em 92,5% dos

pacientes portadores de EI e em 77% dos controles, sendo este achado similar aos relatos prévios em espondilite anquilosante. O HLA-B*2704 foi o alelo menos encontrado, observado em apenas um paciente com EI e em nenhum do grupo-controle. HLA-B*2703 e HLA-B*2707 só foram encontrados no grupo-controle. Nenhuma associação entre alelos HLA-B*27 e alelos B7-CREG pode ser demonstrada com especificidade para qualquer das manifestações clínicas presentes nos portadores de EI. Entretanto, os autores demonstraram uma significativa associação entre a presença de alelos B7-CREG e EI nos pacientes HLA B27 negativos. Também concluíram que a presença de alelos HLA-B*27 está associada com progressão para EA.

Brandt J, Haibel H, Sieper J, Braun J: *Successful Short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the Anti-tumor Necrosis Factor alfa Monoclonal Antibody Infliximab* (Tratamento de curta duração bem sucedido com Infliximabe, Anticorpo monoclonal Anti-Fator de Necrose Tumoral α). *J Rheumatol* 2002: 118-22. Instituição: Charité University of Medicine, Berlim, Alemanha.

Os autores realizaram um ensaio clínico não controlado com o objetivo de testar a eficácia do infliximabe em pacientes portadores de espondiloartropatias indiferenciadas (EI) de curso poliarticular e que não apresentaram boa resposta ao tratamento com metotrexato e/ou sulfassalazina. Seis pacientes foram incluídos no estudo e receberam três infusões de infliximabe (3 ou 5 mg/kg) endovenosa nas semanas 0, 2

e 6. O tempo médio de seguimento do estudo foi de 12 semanas. Os parâmetros avaliados foram BASDAI, BASFI, BASMI, VAS e SF-36. Cinco dos seis pacientes apresentaram melhora significativa do quadro algico. Três pacientes (50%) que usaram dose de 5mg/kg apresentaram melhora de toda a atividade sistêmica, da dor e do número de articulações inflamadas. Um paciente que usou infliximabe na dose de

1. Professor assistente em Reumatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Professor adjunto em Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR.

2. Médica residente do serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, PR.

3m/kg apresentou melhora clínica da atividade sistêmica da doença, do quadro algico e do número de articulações inflamadas. Os autores reforçaram a necessidade de outros estudos

com maior número de pacientes, controlados e com maior prazo de tratamento para avaliar melhor a eficácia do infliximabe em pacientes portadores de EI.

Brandt J, Haibel H, Sieper J, Braun J: *Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondylarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept* (Tratamento de curta duração bem sucedido com etanercept em pacientes portadores de espondiloartropatias indiferenciadas graves) *J Rheumatol* 31: 531-8, 2004. Instituição: Charité University of Medicine, Berlim, Alemanha.

Neste estudo os autores conduziram um experimento não controlado em dez pacientes portadores de espondiloartropatias indiferenciadas (EI) com apresentação clínica articular e extra-articular graves. Todos haviam sido refratários ao uso de metotrexato e/ou sulfasalazina. O etanercept foi utilizado em aplicações subcutâneas na dose de 25mg duas vezes por semana por 12 semanas. Os parâmetros verificados foram a melhor clínica nos escores BASDAI, BASFI, na escala de dor, no FFbH e no SF-36. Sessenta por cento dos pacientes apresentaram melhora clínica do quadro

algico e da atividade geral da doença após o tratamento proposto. Quatro de oito pacientes pioraram após o decurso de 4 a 5 semanas após o tratamento. Dois pacientes apresentam remissão permanente do quadro. Os autores já haviam conduzido um pequeno estudo em portadores de EI com infliximabe e enfatizaram a necessidade de outros estudos incluindo maior número de pacientes também com o etanercept. Ressaltaram a importância destes estudos e o papel dos agentes biológicos no tratamento futuro destas doenças.

Tan AL, Marzo-Ortega H, OConnor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D: *Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study* (Eficácia do anakinra na espondilite anquilosante ativa: um estudo clínico e de ressonância magnética) *Ann Rheum Dis* 63: 1041-5, 2004. Instituição: Unidade de doença músculo-esquelética. Leeds-Reino Unido.

A interleucina 1 é uma citocina pró-inflamatória que ocupa função importante na cascata inflamatória, presente em maiores concentrações nos pacientes com espondilite anquilosante. Este fato motivou o estudo do efeito do anakinra, um antagonista do receptor da interleucina 1 no tratamento da espondilite anquilosante ativa. Os autores avaliaram o efeito desta droga na entesite da coluna e na osteíte usando ressonância magnética (RM). Foram estudados nove pacientes com espondilite anquilosante ativa (BASFI média-5,88; BASDAI média-5,63) que apresentavam dor lombar e uma prova de fase aguda elevada e que não haviam apresentado resposta a pelo menos um antiinflamatório não hormonal. A análise de resposta incluiu o BASFI, BASDAI e a qualidade de vida (ASQoL) antes e após o tratamento. Uma RM com supressão de gordura, utilizando um aparelho de 1,5 tesla antes e após três meses de tratamento foi realizado para determinar o efeito do tratamento na entesite da coluna e osteíte. Após três meses

do uso de anakinra 100mg subcutâneo uma vez ao dia houve melhora do BASFI para 3,63 ($p=0,021$), BASDAI reduziu para 3,48 ($p=0,028$) e ASQoL basal média 12 reduziu após três meses para média 8 ($p=0,011$). As medidas laboratoriais de inflamação também reduziram, com a proteína C reativa reduzindo de 31mg/l (média basal) para 17mg/l após três meses ($p=0,036$) e a hemossedimentação de 19mm (basal média) diminuindo para 15mm na primeira hora ($p=0,008$). Seis pacientes (67%) alcançaram uma melhora no score ASAS de 20%. Com relação às imagens de RM, 38 regiões foram analisadas com entesite e osteíte, sendo que estas melhoraram ou regrediram totalmente em 23 (61%). Assim, os autores discutem que o antagonista do receptor da interleucina 1 anakinra é eficaz no controle das manifestações clínicas da espondilite anquilosante. A resposta clínica foi também confirmada por uma melhora na imagem da RM determinada pela redução da entesite e osteíte.

Takada K, Danning CL, Kuroiwa T, et al: *Lymphocyte depletion with fludarabine in patients with psoriatic arthritis: clinical and immunological effects* (Depleção dos linfócitos com fludarabina em pacientes com artrite psoriásica: efeitos clínicos e imunológicos) *Ann Rheum Dis* 62: 1112-5, 2003. Instituição: NIH, Bethesda, EUA.

A membrana sinovial dos pacientes com artrite psoriásica é caracterizada por expansão oligoclonal ou monoclonal de células T e níveis aumentados de citocinas Th1. Assim, a artrite psoriásica poderia ser tratada com droga que provoque depleção linfocitária. A fludarabina é uma análoga à adenosina halogenada, que leva especificamente à depleção linfocitária e induz imunossupressão prolongada e profunda. Desta forma, os autores realizaram um estudo randomizado, controlado com placebo e duplo-cego em pacientes com artrite psoriásica. Eles avaliaram a segurança e eficácia da fludarabina na artrite psoriásica e analisaram os efeitos imunomoduladores no sangue periférico e tecido sinovial. Foram randomizados 15 pacientes com artrite psoriásica que não responderam previamente ao uso de DMARDs; um grupo foi tratado com fludarabina a cada 4 semanas (dose=30mg/m² em bolus, 30 minutos) e o outro grupo foi tratado com placebo. A análise incluiu a proporção de pacientes que alcançaram os escores ACR 20 e PSARC em 16 semanas. Foram também avaliados o número de articulações dolorosas e o número de articulações com edema, assim como o escore de comprometimento cutâneo PASI. A análise fenotípica das células mononucleares do sangue

periférico (PBMC), a imunoistoquímica da membrana sinovial e a análise funcional das PBMC foram realizadas para determinar os efeitos imunomoduladores da fludarabina. Todos os 15 pacientes tinham doença poliarticular e 73% apresentavam erosões, observadas em radiografias. Em 16 semanas apenas 1 paciente saiu do estudo antes do término por falta de eficácia no grupo placebo. Três de 7 pacientes com fludarabina conseguiram o escore ACR 20 (43%) versus 0 de 8 pacientes tratados com placebo (p=0,08). O critério PSARC foi alcançado por 4 de 7 pacientes com fludarabina (57%) versus 2 de 8 pacientes tratados com placebo (25%). Com relação ao PASI, 3 de 7 pacientes com fludarabina (43%) conseguiram PASI 20 versus 0 de 7 tratados com placebo. Linfopenia periférica marcante envolvendo células CD4+CD45RA e células de memória (CD+CD45RO+), células T CD8+ e células B foram vistos nos pacientes tratados com fludarabina. Assim, os autores discutem que a fludarabina induz à linfopenia periférica significativa e proporciona a melhora do quadro clínico cutâneo e articular na artrite psoriásica. O pequeno tamanho da amostra e as diferenças de resposta não permitem ainda definir o efeito clínico da fludarabina na artrite psoriásica.

Haibel H, Brandt HC, Rudwaleit M, et al: *Preliminary results of an open-label, 12-week trial of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis* (Resultados preliminares de um estudo aberto de 12 semanas com adalimumabe no tratamento da espondilite anquilosante ativa) Apresentado no Congresso EULAR 2004-Berlim. Instituição: Charité University Medicine, Berlim, Alemanha.

Considerando os bons resultados com agentes biológicos anti-TNF (infliximabe e etanercept) no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, os autores realizaram um estudo do adalimumabe, um anti-TNF não quimérico, ou seja, totalmente humano. Os resultados favoráveis do adalimumabe já estão bem definidos em artrite reumatóide, mas a sua eficácia ainda não havia sido demonstrada em espondilite anquilosante. Os autores relatam os resultados das primeiras 12 semanas, em 10 pacientes, os quais receberam após as 12 semanas iniciais, mais 40 semanas de tratamento de manutenção. O grupo de pacientes do estudo consistiu de 7 homens e 3 mulheres, com idade média de

32 anos, duração de doença de 11 anos (2 a 33 anos), com 80% sendo HLA-B27 positivo e todos com escores que definiram estar com a doença ativa (BASDAI média=6,3 faixa=4,7 a 8,5). Todos os pacientes apresentavam dor lombar e 4 pacientes apresentavam também artrite periférica. O adalimumabe foi administrado por via subcutânea em semanas alternadas na dose de 40mg. A avaliação dos resultados incluiu a análise do BASDAI (atividade da doença), BASFI (escore de avaliação funcional), BASMI (metrologia), avaliação global da doença (médica e pelo paciente), NRS (avaliação noturna da dor), avaliação das articulações periféricas, escore de entesite de Maastricht, qualidade de vida

(SF-36) e proteína C reativa (PCR). Dos 10 pacientes, 1 paciente saiu do estudo por motivos pessoais. Na semana 12, o BASDAI teve uma melhora de 20% em 70% dos pacientes, 50% em 50% dos pacientes, e 70% em 20% dos pacientes. Níveis similares de melhora clínica foram vistos com o escore de avaliação ASAS (ASAS 20-70%, ASAS 40-50%, ASAS 70-20%). A concentração da proteína C reativa basal média diminuiu de 10,58mg/l para níveis normais na semana 12. O BASFI, a avaliação global da doença (médica

e pelo paciente) e a avaliação noturna da dor (NRS) também melhoraram de forma significativa. Não se viu alterações no BASMI. O adalimumabe foi bem tolerado e não ocorreram infecções sérias no período do estudo. Os autores assim discutem a eficácia do adalimumabe na espondilite anquilosante, da mesma forma que os outros anti-TNF já amplamente utilizados. O tamanho reduzido da amostra e o pouco tempo de observação nos mostram que outros estudos com esta droga devem ser aguardados.

Gottlieb AB, Podrebarac T: *Patient assessment of the effect of alefacept on overall symptoms and pain of psoriatic arthritis* (Avaliação do paciente dos efeitos do alefacept nos sintomas globais e dor da artrite psoriásica) Congresso do EULAR 2004-Berlim. Instituição: Robert Wood Johnson Medical School New Brunswick, EUA.

A artrite psoriásica é uma doença inflamatória crônica presente nos pacientes com psoríase numa frequência bastante aumentada. Na sua patogênese discute-se a ampla participação das células T. O alefacept é uma droga nova, que seletivamente reduz células T de memória (CD45RO+) e têm sido já utilizada de forma segura e com eficácia em pacientes com psoríase em placa crônica moderada a severa. Dados preliminares desta droga em pacientes com artrite psoriásica ativa têm mostrado também resultados favoráveis, com redução da avaliação global da atividade da doença de 20%, 50% e 70%. Baseado nestes resultados, um estudo internacional está sendo realizado em pacientes com psoríase em placa crônica submetidos à terapia sistêmica. São condições para o estudo ter os pacientes mais de 16 anos, contagem de células T CD4+ acima de 300cels/mm³ e nunca terem recebido alefacept. Os pacientes irão receber até três séries de tratamento com alefacept, sendo que cada série

inclui o uso de 12 injeções semanais, com intervalos de 12 semanas de observação. As novas séries de tratamento poderão ser feitas naqueles pacientes que permaneçam com CD4 acima de 300 e que mantenham a necessidade de terapia sistêmica para controle do quadro. Os pacientes poderão utilizar outra medicação concomitante, além do alefacept. Dos 201 pacientes já em estudo, 35% tem artrite psoriásica, e neste grupo de pacientes com artrite, duas medidas de avaliação específica para artrite psoriásica serão avaliadas: a avaliação global da doença e a avaliação da dor pelo paciente. Os dados serão apresentados com 70 pacientes com artrite psoriásica, e o resultado deste estudo determinará o papel desta droga na artrite. O resultado deste estudo poderá aumentar o pequeno número de opções de drogas em psoríase que melhoram não apenas o quadro cutâneo, mas de forma concomitante, também o quadro articular.

Nash P, Kaltwasser J, Gladman D, et al: *Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis* (Leflunomida melhora psoríase em pacientes com artrite psoriásica) Congresso EULAR 2004-Berlim. Instituição: Grupo de Estudo TOPAS. Estudo multicêntrico.

O estudo TOPAS é um estudo randomizado controlado com placebo e duplo-cego, que avaliou a eficácia da leflunomida em pacientes com artrite psoriásica e psoríase. O estudo mostrou que, com relação ao grupo com placebo, os pacientes que utilizaram leflunomida tiveram melhora significativa dos sintomas articulares e cutâneos em 24 semanas. Assim, os autores realizaram este estudo, com o objetivo de analisar o intervalo de tempo, desde o início

do uso da leflunomida até a melhora do quadro cutâneo, com relação ao grupo tratado com placebo. O grupo de estudo incluiu 190 pacientes com artrite psoriásica ativa e psoríase cutânea (mais de 3% de envolvimento cutâneo), sendo que os pacientes foram randomizados a receber ou leflunomida 20 mg uma vez ao dia (precedido por 100mg, três doses) versus placebo. Leflunomida resultou em melhora significativa quando comparado com placebo, nos

escores de avaliação de melhora do quadro articular (PSARC–critério de resposta da artrite psoriásica, 59% versus 29,7% p menor que 0,001, ACR 20) e na avaliação do quadro cutâneo (PASI e índice de qualidade de vida dermatológico-DLQI). A melhora do PASI foi de 23,8% no grupo da leflunomida versus 0,0% no grupo placebo (p=0,003). A análise dos pacientes responsivos mostrou melhora do PASI de 50% e 75% significativamente maior no grupo com leflunomida (PASI 50–30,4% versus 18,9% p=0,05; PASI 75 17,4% versus 7,8% p=0,048). Na avaliação da resposta

em lesões cutâneas (alvos previamente definidos) a resposta foi de 48,4% com leflunomida versus 25,6% no grupo placebo (p= 0,0048). A melhora porcentual da qualidade de vida foi de 12,9% no grupo da leflunomida e 0,0% no grupo placebo (p=0,0017). Semelhante aos resultados em pacientes com artrite reumatóide, os pacientes com leflunomida e artrite psoriásica tiveram boa tolerância e nenhum efeito adverso inesperado. Os efeitos benéficos no quadro cutâneo foram observados já com 4 semanas e continuam por mais de 24 semanas.

Vargas-Alarcón G, Londoño JD, Hernández-Pacheco G, et al: *Heat shock protein 70 gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthropathies* (Polimorfismos do gene da proteína do choque inflamatório 70 em pacientes mexicanos com espondiloartropatias) *Ann Rheum Dis* 61: 48-51, 2002. Instituição: Cellular Biology Section, Department of Physiology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico.

O locus genético HSP (*heat shock protein*) 70 está localizado próximo ao HLA-B, e o polimorfismo de seus genes inclui HSP 70-2 e outros dois genes imediatamente adjacentes - HSP 70-1 e HSP 70-hom. Para analisar o papel do locus HSP 70 na suscetibilidade genética a espondilartropatias em mexicanos, foram estudados 150 pacientes com espondilartropatias (sendo 68 com espondilartropatia indiferenciada), comparados com 158 controles saudáveis. Houve um aumento significativo da frequência dos genótipos HSP 70-2 B/B e HSP 70-hom, além do alelo HSP 70-hom A tanto nos pacientes com

espondilartropatias em geral quanto no subgrupo das espondilartropatias indiferenciadas, comparados com os controles. Essa diferença permaneceu significativa quando foram analisados os pacientes HLA-B 27 negativos, sugerindo uma associação entre alguns alelos HSP 70 e a suscetibilidade a espondilartropatias em mexicanos, independente do HLA-B 27. Estudos adicionais envolvendo um grande número de pacientes e incluindo pacientes saudáveis HLA-B 27 positivos poderão ajudar a estabelecer a verdadeira significância dessa associação na população mexicana.

Kim T-H, Lee H-S, Ji J-D, et al: *Undifferentiated spondyloarthropathy in Korea – Focusing on peripheral arthritis* (Espondiloartropatia indiferenciada na Coreia – focalizando a artrite periférica) *J Korean Med Sci* 17: 71-4, 2002. Instituição: The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University, Seoul, Korea.

Cento e sete pacientes com espondilartropatia indiferenciada, que compareceram ao hospital supracitado no período entre 1992 e 1999, foram estudados retrospectivamente. O sintoma inicial mais comum foi artrite do joelho em 30 pacientes (28%), e na evolução 91% dos pacientes apresentavam artrite periférica (excluindo quadris e ombros), principalmente em joelhos (72%) e tornozelos (46%), de forma mono ou pauciarticular em 62% dos casos, e persistente em apenas 35% deles.

HLA-B27 foi detectado em 78% dos pacientes, enquanto entesite e lombalgia inflamatória estiveram presentes em respectivamente 82% e 54% dos casos. A associação mais comum de critérios para o diagnóstico de espondilartropatia indiferenciada foi artrite periférica com entesite (48%). Esses achados clínicos nos pacientes coreanos são similares aos encontrados em outros países, sendo a artrite periférica uma manifestação dominante e que tende a apresentar um curso benigno.

Hoffman IEA, Demetter P, Peeters M, et al: *Anti-Saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy* (Anticorpos IgA anti-Saccharomyces cerevisiae estão aumentados em espondilite anquilosante e espondiloartropias indiferenciadas) *Ann Rheum Dis* 62: 455-9, 2003. Instituição: Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Bélgica.

Nesse estudo foram dosados anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgA e IgG em 26 pacientes com doença de Crohn e 108 com espondilartropias (43 com espondilite anquilosante, 20 com espondilartropia indiferenciada e 45 com artrite psoriásica), comparados com 56 pacientes com artrite reumatóide (AR) e 45 controles saudáveis. Níveis de ASCA IgA estiveram significativamente aumentados, tanto nos pacientes com doença de Crohn, quanto naqueles com espondilartropia em geral, espondilite anquilosante (EA) ou espondilartropia indiferenciada (EI), quando comparados com os pacientes com AR e com

os controles saudáveis. Não ocorreram diferenças significativas nos níveis de ASCA IgA entre os pacientes com espondilartropia com ou sem inflamação intestinal à biópsia. Esse trabalho coloca os ASCA IgA como marcadores de espondilartropia – especificamente espondilite anquilosante e espondilartropia indiferenciada – e, embora não se tenha encontrado correlação entre níveis de ASCA IgA e inflamação intestinal, são necessários grandes estudos prospectivos para demonstrar se os pacientes com espondilartropia e ASCA teriam risco aumentado de desenvolver doença de Crohn.