

Doenças Reumáticas em Pediatria

Pediatric Rheumatic Diseases

Seleção de artigos e comentários feitos por

Nadyesda Diehl Brandão⁽¹⁾ e Ivânio Alves Pereira⁽²⁾

Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, et al: *Naproxen as an alternative to Aspirin for the treatment of arthritis of Rheumatic Fever: a randomized trial* (Naproxeno como uma alternativa a Aspirina no tratamento da Febre Reumática: um estudo randomizado) *J Pediatr* 143: 399-401, 2003. Sieff Hospital, Safed, Israel.

Neste estudo foram avaliados, inicialmente, no período de 1999 a 2001, 51 pacientes com febre reumática (FR), incluindo pacientes com artrite, com ou sem cardite. Foram excluídos pacientes com cardite ou coréia isoladas, uso de ácido acetilsalicílico (ASA) ou outros antiinflamatórios não esteroidais (NSAID) 24 horas antes da seleção, uso inicial de corticóides para tratamento de cardite ou história de reação adversa a NSAID. Trinta e três pacientes foram então selecionados; 16 receberam ASA e 17 iniciaram uso de naproxeno (NXN). O principal resultado avaliado foi o número de dias até a resolução da artrite. Resultados secundários incluíram o número de dias até resolução da febre, normalização da velocidade de hemossedimentação (VHS) e avaliação da severidade global (VAS) pelos médicos e pais. Foram avaliados, ainda, o desenvolvimento posterior

de cardite ou a necessidade do uso de corticosteróide por piora da cardite ou falta de eficácia. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à resposta ao tratamento. Houve maior número de reações adversas no grupo ASA, especialmente elevação das enzimas hepáticas séricas. Os autores ressaltam a limitação do estudo pela falta de metodologia *duplo-cega* e pelo fato do objetivo do estudo não incluir avaliação de qual medicação deve ser usada para tratamento e prevenção de seqüelas cardíacas a longo prazo. Os autores concluíram que o NXN é tão efetivo quanto o ASA no tratamento da FR, sendo de uso mais fácil (menor número de tomadas por dia) e associado com menor número de reações adversas, podendo ser considerado como droga alternativa de primeira linha no tratamento da artrite da FR.

Frosch M, Foell D, Ganser G, Roth J: *Arthrosonography of hip and knee joints in the follow up of juvenile rheumatoid arthritis* (Artrossonografia de articulações de quadril e joelhos no seguimento da artrite reumatóide juvenil) *Ann Rheum Dis* 62: 242-4, 2003. Department of Paediatrics, University of Muenster, Alemanha.

Objetivando avaliar a sensibilidade da artrossonografia como parâmetro de atividade na artrite reumatóide juvenil (ARJ), foram estudados prospectivamente 28 pacientes com evolução pauciarticular ou poliarticular e envolvimento de articulações superficiais e/ou profundas (joelhos e/ou quadril). Dez crianças sem história de artrite foram examinadas como controles. Nas imagens de quadril avaliou-se a presença de alargamento do espaço articular ou espessamento

da sinóvia. Não se observou diferenças significativas desses achados entre pacientes com artrite ativa ou inativa durante o seguimento. Espessamento da membrana sinovial do quadril foi correlacionado com redução da mobilidade articular ($p < 0,05$) e concentração de proteína C reativa, enquanto alterações do espaço articular não se correlacionaram com qualquer parâmetro clínico ou laboratorial. Os parâmetros sonográficos para articulações de joelhos

1. Médica residente do serviço de reumatologia pediátrica do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP.

2. Médico assistente do serviço de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC.

associaram-se fortemente com os achados clínicos, não sendo o mesmo observado para as características laboratoriais. Os dados encontrados demonstrando alta sensibilidade da artrosonografia foram compatíveis com alguns estudos anteriores realizados com amostras menores. Segundo os autores, talvez por diferenças anatômicas, apenas as alterações de imagem em joelhos tenham apresentado alta correlação com a clínica.

Um achado importante foi a manutenção das alterações à artrosonografia em joelhos e quadris em 80% e 40% respectivamente, após indução de remissão clínica, o que, na opinião dos pesquisadores, pode ser um epifenômeno sem relevância clínica ou refletir atividade inflamatória residual que não pode ser detectada por exame clínico-laboratorial, necessitando-se de estudos adicionais para maior esclarecimento.

Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al: *Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type* (Eficácia do etanercept para o tratamento da artrite idiopática juvenil de acordo com o tipo de início) *Arthritis Rheum* 48: 1093-101, 2003. Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, França.

Os autores realizaram um estudo prospectivo, de novembro de 1999 a junho de 2002, aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e tolerância do etanercept em crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular que não apresentaram boa resposta ao methotrexate (MTX). O uso de antiinflamatórios não esteroidais ou corticóides foi mantido, enquanto drogas modificadoras do curso de doença ou imunossupressoras foram suspensas. Os pacientes receberam etanercept via subcutânea na dose de 0,4 mg/kg de peso corporal (máximo de 25 mg), duas vezes na semana. Foram incluídos 61 pacientes com AIJ provenientes de 18 centros da França. Tratamento com MTX foi continuado em 10 pacientes e reintroduzido em 4 que não tiveram atividade de doença modificada pelo etanercept. O tempo médio de seguimento foi de 13 meses. Efeitos colaterais severos ocorreram em 20% dos pacientes, sem relação com o tipo de início da AIJ ou com a existência de sintomas sistêmicos à época de início do tratamento. Esta frequência de efeitos adversos severos foi mais alta que a encontrada em estudos prévios em adultos e crianças, o que, segundo os pesquisadores, poderia relacionar-se com o pequeno número de pacientes e ausência de grupo controle no presente estudo. A ocorrência de doença de Crohn em um paciente, de vasculite cutânea em outro, associadas ao

achado laboratorial de elevação dos níveis de anticorpo anti-nuclear (FAN), é consistente com a hipótese de o etanercept resultar em distúrbios auto-imunes e inflamatórias em alguns pacientes. O etanercept mostrou-se seguro em coortes de centenas de adultos com artrite reumatóide, com taxas de efeitos adversos similares ao placebo e, mais baixas que o MTX. Uma melhora de 30% do escores de atividade utilizados foi alcançada em 73% dos pacientes no mês 3, mas em apenas 39% no mês 12. Esta menor proporção de melhora nos meses subsequentes poderia ter ocorrido, na avaliação dos pesquisadores, pela suspensão do tratamento em decorrência de efeitos colaterais graves ou recidivas. Não se atribuiu ao MTX papel nas exacerbações da doença ou na diminuição de eficácia do etanercept. Um importante achado do estudo foi a associação da doença de início sistêmico a um risco significativamente maior de não alcançar melhora. Pensou-se que talvez os pacientes de início sistêmico possam ser menos responsivos aos agentes anti-TNF, similarmente à sua relativa resistência ao MTX, não se esquecendo que tais pacientes tenderam a apresentar sintomas mais severos no início do tratamento. Finalmente, são sugeridos estudos a longo prazo para avaliação dos efeitos da droga no dano articular, no crescimento, capacidade funcional e aspectos psicossociais.

Lahdene P, Vähäsalo P, Honkanen V: *Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open-label study* (Infliximab ou etanercept no tratamento de crianças com artrite idiopática juvenil refratária: um estudo aberto). *Ann Rheum Dis* 62: 245-7, 2003. Department of Paediatric Rheumatology, Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Finlândia.

Os autores realizaram um estudo prospectivo não-randomizado com o objetivo de comparar a eficácia do etanercept e do infliximab em crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ). Vinte e quatro crianças com média de idade de 10,2

anos, apresentando curso poliarticular severo refratário à terapêutica padrão, que iniciaram tratamento com os agentes anti-TNF, foram incluídas no estudo. O esquema terapêutico em vigência foi mantido. Quatorze pacientes iniciaram trata-

mento com infliximab e dez com etanercept. Infliximab (3–4 mg/kg) via endovenosa foi dado nas semanas 0, 2, 6 e após a intervalos de 4 a 8 semanas. Etanercept (0.4 mg/kg) foi dado via subcutânea duas vezes na semana. Foram aplicados os critérios de resposta para AIJ pelo ACR nos meses 3, 6 e 12. Observou-se melhora significativa em ambos os grupos. *ACR Paediatric 50* aos 3, 6 e 12 meses foi alcançado por respectivamente 90%, 89% e 89% daqueles recebendo etanercept e por 67%, 83% e 78% dos pacientes que recebiam infliximab. *ACR Paediatric 75* também aos 3, 6 e 12 meses foi alcançado por 60%, 78% e 67% dos pacientes em uso de etanercept, e 50%, 58% e 67% dos que recebiam infliximab. Nos três tempos analisados, a eficácia dos dois agentes não

diferiu estatisticamente. Cinco pacientes saíram do estudo pela ocorrência de efeitos adversos ou falta de eficácia no grupo do infliximab e uma por não aderência no grupo do etanercept. A melhora na resposta a estes agentes, observada neste estudo em comparação com os estudos anteriores, pode ter ocorrido, na opinião dos autores, por este tratar-se de um estudo aberto e/ou pela manutenção das drogas modificadoras da doença. Os efeitos colaterais foram mais frequentes e de maior gravidade com o infliximab. Os autores reforçam a necessidade de realização de estudos randomizados controlados para mais adequada comparação entre as duas drogas e análise de segurança e eficácia a longo prazo desses novos agentes no tratamento da AIJ.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al: *Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis* (Eficácia e segurança a longo prazo do etanercept em crianças com artrite reumatóide juvenil de curso poliarticular) *Arthritis Rheum* 48: 218-26, 2003. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, EUA.

O trabalho descrito neste artigo é seguimento de um estudo prévio do uso do etanercept durante um período inicial de sete meses em 69 pacientes com artrite reumatóide juvenil (ARJ) de curso poliarticular, que não toleraram ou apresentaram resposta inadequada ao uso do metotrexate (MTX). Desses 69 pacientes, 58 (84%) escolheram continuar o tratamento em um estudo aberto. Todos os pacientes receberam 0,4 mg/kg de etanercept via subcutânea, duas vezes por semana. A média de idade dos pacientes foi de 10 anos, variando de 4 a 17 anos, com duração média da doença de 5,9 anos. Foram analisados os dados de 48 dos 58 pacientes, sendo que 10 descontinuaram o tratamento em decorrência da resposta clínica inadequada (7), perda de seguimento (1), efeito adverso (1) e remissão da doença (1). O uso do MTX foi permitido um ano após o início do tratamento, sendo então utilizado em 10 pacientes. Prednisona foi utilizada por 32 pacientes, com redução da dose em 81% desses durante o estudo. Nove pacientes receberam injeções de corticosteróide no período. Pacientes que receberam etanercept no estudo inicial mantiveram melhora na atividade de doença, enquanto os pacientes que receberam placebo no estudo inicial estabeleceram resposta clínica após assumirem o tratamento com etanercept na extensão do estudo. Etanercept foi efetivo independentemente do tipo de início da ARJ. Uma proporção significativa de pacientes demonstrou tendência à normalização dos níveis de proteína C reativa, hemoglobina e contagem plaquetária. A maioria dos eventos adversos, incluindo infecções, foi de intensidade

leve a moderada. Os eventos adversos não relacionados com a infecção foram de tipo e intensidade similares aos observados na população pediátrica geral. A proporção e os tipos de infecção relacionados com o uso do etanercept (infecções do trato respiratório superior, faringite, infecção cutânea, síndrome flu, otite e conjuntivite) foram semelhantes aos encontrados no grupo placebo do estudo inicial, no entanto, ocorreram infecções significantes nesse estudo. Nove crianças foram hospitalizadas em consequência dos seguintes efeitos adversos: peritonite/apendicite, subluxação cervical e meningite asséptica após infecção pelo vírus varicella-zoster, varicela, infecção de partes moles após trauma, dor epigástrica, infecção de ferida pós-operatória e diabetes melito tipo 1, sepse e abscesso dentário. O evento adverso mais grave nesse estudo foi sepse, que ocorreu em uma menina de 10 anos de idade em uso de etanercept por aproximadamente dois anos, recebendo prednisona em baixa dose e MTX concomitantemente. Para os autores, o pequeno número de pacientes e a falta de um grupo controle dificultam a determinação do papel do etanercept na severidade dessas infecções e, portanto, ressaltam o cuidado na avaliação de infecções em pacientes antes do início e durante e terapia com etanercept. Os autores concluem que o tratamento a longo prazo com etanercept pode propiciar benefícios clínicos significantes nos pacientes pediátricos com ARJ de curso poliarticular severo, independentemente do tipo de início, sendo bem tolerado e não estando associado ao aumento do número de efeitos adversos ou infecções.

Campos LMA, Kiss MHB, D'Amico EA, Silva CAA: *Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus* (Anticorpos antifosfolípide em 57 crianças e adolescentes com lupus eritematoso sistêmico) Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 58: 157-62, 2003. Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Foram estudadas 57 crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico (SLE), com o objetivo de avaliar a frequência e comportamento dos anticorpos antifosfolípide (aPL). A pesquisa desses anticorpos foi realizada em amostras de soro estocadas, coletadas em um período de acompanhamento de, em média, 3 anos e 7 meses (média de 5,3 amostras por paciente), assim como em amostras coletadas prospectivamente de janeiro de 1997 a novembro de 1998 (média de 2,5 amostras por paciente). Foi utilizada a técnica laboratorial ELISA para detectar o anticorpo anticardiolipina (aCL) e seguidas as recomendações internacionais para detecção do anticorpo anticoagulante lúpico (LAC). Os anticorpos aPL foram positivos em 63,2% nas amostras coletadas prospectivamente e 75,4% nas estocadas, demonstrando similaridade entre ambas as análises. A positividade dos anticorpos variou durante o estudo. Não houve diferença significativa entre o grupo aPL positivo e o negativo entre as variáveis idade do paciente, idade ao diagnóstico, acompanhamento, gênero ou raça, assim como não encontraram correlação entre os títulos de aPL IgG ou IgM e atividade de doença, considerando como parâmetros o VHS e o índice de atividade de doença do LES (SLEDAI). À exceção de uma

maior frequência de hepatomegalia nos pacientes aPL positivos ($P=0,021$), não houve associação entre os anticorpos e envolvimento de órgãos/sistemas. Síndrome do anticorpo antifosfolípide (APS) foi diagnosticada em 14% dos pacientes, com intervalo de 3 anos em média entre o diagnóstico de SLE e APS. Em conformidade com os dados da literatura, os autores observaram que as manifestações clínicas relacionadas com anticorpos aPL são similares para crianças e adultos. Provas de coagulação alteradas demonstraram baixa sensibilidade como método de screening para detecção de anticorpos aPL, assim como os testes VDRL falso-positivos. Os anticorpos aPL apresentaram um comportamento cíclico em termos de positividade, com frequência mais alta nos períodos de acompanhamento mais longos e/ou maior número de amostras coletadas. Assim como em outros estudos realizados, não houve relação clara da ocorrência de anticorpos aPL com atividade da doença, severidade ou manifestações clínicas ou laboratoriais. A falta de correlação com manifestações clínicas específicas levantou a possibilidade de que existam anticorpos aPL patogênicos e não-patogênicos, tendo vários autores sugerido que a ação dos primeiros possa ser dependente da β_2 -GP1.

Shulman ST, Ayob EM: *Poststreptococcal reactive arthistis* (Artrite reativa pós-estreptocócica). Curr Opin Rheumatol 14: 562-5, 2002. Instituições: Northwestern University, Feiberg School of Medicine, Chicago, Illinois e Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, Florida, USA.

Artrite reativa pós-estreptocócica (ARPS) refere-se ao quadro de artrite que ocorre após infecção documentada pelo *streptococcus* do grupo A, mas que não preenche os Critérios de Jones para febre reumática aguda (FRA). Essa forma de artrite tem início agudo e período de latência após quadro de faringite geralmente menor que duas semanas, às vezes apenas três dias, tem caráter migratório, pode afetar tanto grandes quanto pequenas articulações, a resposta aos salicilatos e a outros antiinflamatórios não-esteroidais é pobre e a duração do quadro é prolongada. Vale lembrar que na FRA o período de latência é maior, geralmente três semanas. O envolvimento da valva mitral pode desenvolver-se em mais de 6% dos pacientes que não

receberam profilaxia antimicrobiana. Acredita-se que o aparecimento das artrites reativas esteja relacionado com a formação de anticorpos contra o agente infeccioso, que exibem reação cruzada com elementos articulares. Observou-se associação entre HLA classe II e o desenvolvimento de ARPS ou FRA, o que sugere uma similaridade de seus mecanismos patogênicos. Encontra-se velocidade de hemossedimentação elevada na maioria dos pacientes com artrite reativa. Evidência de infecção prévia pelo *streptococcus* do grupo A é necessária para a confirmação do diagnóstico. Ecocardiograma não é indicado rotineiramente, a menos que envolvimento cardíaco seja sugerido por alterações ao exame físico. O tratamento deve ser realizado com antiinflamatórios não-

esteroidais como o ibuprofeno ou naproxeno, embora a resposta possa ser incompleta e o tratamento necessário por vários meses. A American Heart Association recomenda profilaxia antimicrobiana com penicilina ou eritromicina para

os pacientes alérgicos durante um ano; se nesse período o paciente desenvolver cardite, ele deve ser reclassificado como portador de FRA e prosseguir a profilaxia conforme as recomendações para essa doença.

Athreya BH: *Juvenile scleroderma* (Escleroderma juvenil) *Curr Opin Rheumatol* 14: 553-61, 2002. Instituições: Department of Pediatrics, Thomas Jefferson Medical College Philadelphia, Pennsylvania, USA e Division of Rheumatology, DuPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware, USA.

Neste artigo de revisão, os autores observaram que não há, na literatura, nomenclatura uniforme para a esclerodermia, uma doença relativamente rara em crianças. Dentre as formas localizada e generalizada, a primeira é a mais comum em crianças. Estudo recente propôs um novo critério para a classificação da forma generalizada, chamada esclerose sistêmica (SSc), onde pacientes apresentando fenômeno de Raynaud com capilaroscopia ungueal anormal ou exibindo anticorpos característicos são classificados como tendo a forma limitada da SSc (lcSSc). Achados clínicos como alterações pulmonares, doença renal com hipertensão, edema cutâneo, ectasia vascular gástrica ou intestinal, anormalidades na motilidade esofágica e repercussões psicológicas, são manifestações clínicas provenientes de informações obtidas da população adulta. É provável que defeitos tanto na imunidade humoral quanto celular tenham papel na origem da doença. Deposição excessiva de colágeno nos tecidos afetados, infiltrado mononuclear nas lesões esclerodérmicas iniciais e dano vascular manifestado pelo fenômeno de Raynaud e anormalidades na capilaroscopia ungueal são as principais características da forma sistêmica da doença. Estudos recentes demonstraram a importância das citocinas e dos fatores de crescimento em sua patogênese. O fator de crescimento de transformação beta (TGF- β) tem demonstrado *in vitro*

estimulação da síntese de componentes da matriz extracelular e promoção indireta da fibrose pela inibição da colagenase, enquanto o fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF) parece manter e promover a fibrose. Níveis séricos reduzidos da metaloproteinase da matriz (MMP), bem como aumento de seus inibidores (TIMPs) causam a diminuição de degradação da matriz. Achados como a presença de infiltrado mononuclear nas lesões iniciais, função alterada das células-T e células *natural killer* e liberação de citocinas sugerem a participação da imunidade celular na iniciação da forma sistêmica. Tendo em vista os mecanismos patogênicos, o tratamento deve basear-se em agentes imunossuppressores, vasodilatadores e no controle da fibrose. O metotrexate mostrou-se eficaz e bem tolerado, quando usado em adição à corticoterapia, em um grupo de crianças com forma localizada, embora faltem estudos com grupos-controle para que possa ser recomendado. Bloqueadores de canal de cálcio têm sido usados no tratamento do fenômeno de Raynaud, assim como os antagonistas do receptor da angiotensina, os análogos da prostaciclina e os antioxidantes. Vários estudos vêm sendo desenvolvidos a fim de definir os parâmetros clínicos, estabelecer um consenso acerca dos aspectos controversos da doença e determinar testes que possam ser realizados por todos os pacientes.

Ravelli A: *Macrophage activation syndrome* (Síndrome de ativação macrofágica) *Curr Opin Rheumatol* 14: 548-52, 2002. Instituição: Instituto G. Gaslini, Università di Genova, Itália.

Síndrome da ativação macrofágica (SAM) é uma complicação potencialmente fatal das doenças inflamatórias sistêmicas da infância, a qual se caracteriza por insuficiência hepática, pancitopenia, coagulopatia e distúrbios neurológicos. Acredita-se que seja causada pela ativação e proliferação excessiva dos linfócitos T e macrófagos. A dosagem da ferritina tem se mostrado um importante marcador labo-

ratorial deste quadro, elevando-se a níveis geralmente maiores que 10.000 ng/ml na sua fase aguda, observando-se ainda correlação com resposta à terapia e evolução, com rápido declínio de seus níveis diante de um curso favorável. A SAM pode instalar-se sem fatores precipitantes identificáveis, porém há relato de alguns gatilhos como o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, infecções virais, uma

segunda injeção de sais de ouro, terapia com sulfassalazina e possivelmente com methotrexate. A patogênese da SAM vem sendo estudada através de dados referentes à linfocitose hemofagocitária (HLH), em razão de sua similaridade quanto às características clínicas. Estudos recentes demonstraram o possível papel da perforina na patogênese da HLH, uma proteína envolvida no processo citolítico, no controle da proliferação linfocitária e, talvez, no controle de infecções virais. O reconhecimento atual de que a SAM pertence ao grupo das síndromes hemofagocitárias associadas a uma doença de base, levou-a a ser incluída no subgrupo das desordens relacionadas com os macrófagos, na mais recente classificação das desordens histiocíticas. O diagnóstico pre-

coce da síndrome pode ser difícil, e estudos que se propuseram a avaliar a sensibilidade e especificidade de suas principais características clínicas e laboratoriais mostraram que os níveis elevados da ferritina, triglicérides, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, γ -glutamil transferase, contagem plaquetária, aspirado de medula óssea demonstrando hemofagocitose, hepatomegalia e esplenomegalia são as alterações mais frequentes. Nos casos severos ou resistentes à corticoterapia, a ciclosporina A mostrou-se efetiva, provavelmente por sua ação supressora nas etapas iniciais da ativação das células T. Um recente relato sugere que o etanercept pode ser afetivo como adjuvante à corticoterapia.

Bukulmez H, Colbert RA: *Juvenile spondyloarthropathies and related arthritis* (Espondiloartropatias juvenis e artrites relacionadas). *Curr Opin Rheumatol* 14: 531-5, 2002. Instituição: William S. Rowe Division of Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

Os autores realizaram uma revisão sobre tratamento das espondiloartropatias (SpA) e critérios de classificação que possam identificar pacientes com espondiloartropatia indiferenciada (uSpA) que não se enquadram na definição estrita de espondilite anquilosante (AS), mas com probabilidade de evolução no decorrer do tempo. Isso se torna particularmente importante em crianças, cujo diagnóstico pode ser difícil em decorrência da ausência de envolvimento precoce do esqueleto axial. Os estudos revisados foram realizados em adultos, porém seus resultados parecem ter papel esclarecedor para a doença na população pediátrica. Brophy *et al.* observaram maior tendência de associação da AS às múltiplas desordens (psoríase, irite, doença inflamatória intestinal) que a uma desordem isolada, e que essas não precedem a AS, contrariando a noção de que poderiam atuar como gatilho para o desenvolvimento da doença. Sampaio-Barros *et al.* encontraram relação entre a presença de HLA-B27 e dor nas nádegas e a probabilidade de progressão para AS; concluíram que o termo espondiloartropatia indiferenciada pode ser um útil diagnóstico provisório. Um estudo comparando o envolvimento cardíaco, mais comum entre pacientes adultos com doença de longa evolução, entre pacientes com início de doença juvenil ou adulto e controles, não pode evidenciar claramente que a

idade de início da AS tenha associação com diferença no risco de anormalidade cardíaca. Acerca do tratamento das SpA, os autores encontraram dados substanciais sugerindo os benefícios dos inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α). Um estudo de Baeten *et al.*, em pacientes com doença de longa evolução resistentes ao tratamento, observou efeitos benéficos do infliximab em células *ex vivo*. Kruithof *et al.* observaram a segurança e efetividade de infusões repetidas de infliximab (5 mg/kg) a cada 14 semanas. Stone *et al.* obtiveram melhora nos índices de atividade de doença e nos parâmetros clínicos e laboratoriais após uso do agente em pacientes refratários ao tratamento. Estudos mais recentes usando etanercept, como o de Marzo-Ortega *et al.*, observaram melhora estaticamente significativa em todos os parâmetros avaliados em dez pacientes com SpA recebendo etanercept duas vezes por semana (25 mg) por 6 meses. Estudos realizados com pamidronato, um análogo do pirofosfato com efeito na função de monócitos/macrófagos, sugerem que o composto possa ser uma alternativa ou adjuvante aos anti-TNF- α no tratamento das SpA, embora ambos os agentes necessitem de avaliação quanto à eficácia a longo prazo e quanto à habilidade em modificar a progressão da doença.