

REUMATO

**OSTEOPOROSE E
RISCO DE FRATURAS**

**NOVAS PERSPECTIVAS
NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE**

**TABAGISMO
E DOENÇAS
AUTOIMUNES**



SOCIEDADE DE
REUMATOLOGIA
DE BRÁSILIA

csdesign*
www.csdesigngrafico.com.br

#11



MENSAGEM DA PRESIDENTE

ÍNDICE



CAPA
RENASCER
TÉCNICA
AQUARELA
ARTISTA
ISADORA JOCHIMS

Baixe todas as edições da Revista Capital Reumato no site:
www.reumatodf.com.br

Envie seu texto para ser publicado na revista: capitalreumato@gmail.com

Contato SRB:
reumatobrasilia@gmail.com
(61) 3245-1671

Editoração e Projeto Gráfico:
CS DESIGN
Contato: Cristiane (61) 98131 7287
www.csdesigngrafico.com.br
cristiane@csdesigngrafico.com.br

02
Mensagem
da Presidente

03
Palavra da
Editadora

04
Aconteceu

07
A vez e a voz
do especialista

10
Articule
evidência

14
Rheuma
News

18
Café com
Reumato

22
Dúvidas
Reumáticas

25
Sarau
Reumático

29
Top 5



DRA. ISADORA
JOCHIMS

Caros colegas, a Sociedade de Reumatologia de Brasília está trabalhando intensamente para sacudir nossa capital em Outubro. Teremos vários eventos voltados para pacientes, médicos da atenção básica e Reumatologistas com o objetivo de divulgar as doenças reumáticas e nossa especialidade.

Nosso queridinho ATUAR, evento de atualização em reumatologia, ocorrerá dia 04 e 05 de outubro e estará recheado de palestrantes renomados com temas voltados para prática clínica e surpresas culturais! No dia da abertura, 04 de outubro, faremos o Fórum de Políticas Públicas com representantes do Ministério da Saúde, CONITEC, Conselho Nacional de Saúde, ABRAPAR, GRUPAR-RP/EncontrAR, OAB Goiás, Sociedade Brasileira de Reumatologia e a Sociedade de Reumatologia de Brasília, para discutirmos as principais dificuldades da jornada do paciente e do reumatologista no SUS.

Convidamos todos os reumatologistas, em especial da região Norte, Nordeste e Centro Oeste, a participarem e prestigiarem os principais eventos da SRB.

Aguardamos vocês!

PALAVRA DA EDITORA

Queridos colegas,

Com muito orgulho chegamos à 11ª Edição da Revista Capital Reumato, já no seu 30º ano de existência, pioneira neste formato que alia ciência, arte e cultura, de uma forma leve e prazerosa.

Trazemos esta edição especial, com novo layout, de elevado nível científico e ainda mais criativa, para ser lançada no 36º Congresso Brasileiro de Reumatologia em Fortaleza-CE, o maior evento da reumatologia no Brasil.

Para leitura temos artigos muito interessantes, como: Novas perspectivas no tratamento da Artrite Reumatoide, que mostra os novos alvos e as novas medicações que chegam como mais uma interessante possibilidade no tratamento da doença; o texto Osteoporose e risco de fraturas avalia a ferramenta Frax no Brasil; no Sarau Reumatológico, relembremos a influência do Tabagismo nas Doenças Autoimunes.

No TOP 5, nossa sessão criada há algumas edições, temos artigos comentados nacionais e internacionais, sobre os temas mais atuais. As dúvidas dos pacientes e pais dos pacientes são esclarecidas de forma cuidadosa na Dúvidas Reumáticas sobre Reumatopediatria.

Na nova sessão Articule Evidência vamos discutir artigos relevantes na Reumatologia, com análise crítica do método científico utilizado nos estudos. Para essa estreia, trazemos análise do estudo SENSICIS, publicado na NEJM sobre o uso do nintedanib no pulmão da Esclerose Sistêmica. Outra novidade: a sessão Café com Reumato tratará de assuntos culturais e históricos relacionados à Reumatologia e neste primeiro artigo saberemos da relação entre a Gota e a independência norte-americana.

E para fechar com chave de ouro esta edição, trazemos na capa uma tela belíssima e exclusiva para a nossa revista feita pela Dra. Isadora Jochims, presidente da atual gestão da SRB e também uma maravilhosa artista plástica. Uma honra recebermos seu talento para ilustrar a poesia dos ensinamentos que os pacientes e as doenças reumáticas nos trazem.

“Aprender, viver e evoluir... sempre.”



LUCIANA MUNIZ
EDITORA DA REVISTA CAPITAL
REUMATO 2019-2020

DIRETORIA

DIRETORIA 2019-2020

Presidente Isadora Jochims

Vice-presidente Cezar Kozak

1ª Secretária Anna Beatriz Assad Maia

2ª Secretária Nubia Borges Goulart

1ª Tesoureira Ana Cristina Vanderley Oliveira

2ª Tesoureira Jamille Nascimento Carneiro

COMISSÃO CIENTÍFICA

Lícia Maria Henrique da Mota

Luciana Muniz

Ana Paula Monteiro Gomides

Carlos Eduardo de Carvalho Lins

Wilton Silva dos Santos

COMISSÃO DE EVENTO E DIVULGAÇÃO

Gabriela Porfírio

Tania Maria Oliveira

Julinaide Nunes Matos

Sandra Andrade Silva

COMISSÃO REUMATO E COMUNIDADE

Maíra Rocha Machado

Carolina Rocha Silva

Viviane Cristina Uliana Peterle

Regina Alice Fontes Von Kirckenheim

Alida Santos

CONSELHO FISCAL E CONSULTIVO:

Cleandro Albuquerque

Mario Soares Ferreira

EXPEDIENTE:

Reumatologistas revisoras:

Dra. Ana Paula Gomides,

Dra. Isadora Jochims e

Dra. Lícia Maria Mota

ACONTECEU

Reunião Científica da Sociedade de Reumatologia de Brasília

A 3ª Reunião Científica deste ano foi um sucesso! O evento foi realizado no dia 08 de Junho, no Brasília Palace Hotel. Além do lançamento da 10ª edição da revista Capital Reumato, houveram excelentes palestras apresentadas pela Dra Luciana Muniz (DF) sobre Gestação na Artrite Reumatoide e pela pneumologista Leticia Kawano (SP) sobre Doenças Intersticiais Pulmonares na Artrite Reumatoide. Agradecemos o apoio da Pfizer e Laboratório Sabin para realização do evento.

junho/2019



Jornada Centro-Oeste de Reumatologia

AXXII Jornada Centro-Oeste de Reumatologia e XI Jornada Capixaba de Reumatologia aconteceu em junho de 2019 em Vitória-ES, com a participação de reumatologistas da Sociedade de Reumatologia de Brasília. Parabéns   Sociedade de Reumatologia do Espírito Santo pelo alto nível científico desse evento que já   referência.



DO DF PARA O MUNDO

Pelo segundo ano consecutivo, a Reumatologista de Brasília, Viviane Cristina Uliana Peterle, após uma avaliação cuidadosa pelo Comit  Científico dos 1416 abstracts submetidos, foi premiada através do programa ESCEO-Eli Lilly Scholarship@, com a apresentação do projeto de pesquisa que desenvolve como doutoranda da Universidade de Brasília (UnB), na temática de fraturas por fragilidade óssea em idosos.

Esse ano, o trabalho apresentado foi uma análise temporal do Custo Econ mico das fraturas por osteoporose para o Sistema de Saúde Pública brasileiro. Esse trabalho vem sendo desenvolvido com a participação de estudantes e médicos residentes do DF, além da parceira com professores da Escola de Engenharia de São Carlos, da Universidade de São Paulo (USP).

O WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISEASES (WCO – IOF – ESCEO)

É organizado pela International Osteoporosis Foundation (IOF) e pela European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) reunindo profissionais que se dedicam ao estudo do Osteometabolismo e Envelhecimento, de diversas especialidades. Esse ano, o Congresso foi realizado em abril, no Palais des Congr s em Paris.

Participaram da 19  edição do Congresso WCO-IOF-ESCEO: A esquerda, o Ortopedista e Traumatologista do DF Paulo César Andrade Portinho, membro da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo - ABOOM. Viviane Cristina Uliana Peterle, reumatologista pelo DF e professora da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) e do Centro Universitário de Brasília (UNICEUB). Prof. Dr. Ben-Hur Albergaria, Ginecologista, membro da Associação Brasileira de Avaliação óssea e Osteometabolismo-ABRASSO.

OSTEOPOROSE E RISCO DE FRATURAS

Novos desenvolvimentos da ferramenta FRAX no Brasil

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por reduzida massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas (1). Tal definição capta duas características importantes da doença: o efeito negativo sobre a massa e microestrutura ósseas, e o resultado clínico da fratura.

Critérios diagnósticos baseados na densitometria óssea foram produzidos pela OMS. Os critérios utilizam escores de desvio-padrão da densidade mineral óssea (DMO) do indivíduo em relação ao pico de massa óssea observado em mulheres jovens (T-score). A osteoporose densitométrica é definida como um T-score de $-2,5$ ou menos, enquanto a osteopenia corresponde a um T-score entre -1 e $-2,5$ (2). Os critérios diagnósticos reconheceram a importância da baixa DMO na patogênese das fraturas por fragilidade e fornecem uma ferramenta objetiva para quantificar a prevalência da osteoporose. No entanto, a utilidade da DMO como indicador isolado da osteoporose é limitada, uma vez que a DMO é apenas um dos vários fatores de risco importantes para o aparecimento das fraturas. A maioria das fraturas por fragilidade ocorre em indivíduos com valores de DMO acima do limiar da osteoporose (3).

A DMO, habitualmente mensurada na prática clínica por absorciometria com dupla emissão de raios X (DXA), correlaciona-se fortemente com o risco de fratura. Para cada redução de 1 DP, o risco de fratura aumenta em 1,5–2 vezes no total, e em aproximadamente 2,5 vezes quando a DMO do fêmur é usada para prever o risco de fraturas de quadril (4). Dessa forma, praticamente todas as avaliações do risco de fraturas incorporam a medida da DMO. Como mencionado previamente, a limitação da DMO é que a maioria das fraturas ocorre em indivíduos com um T-score da DMO que não atende à definição de osteoporose ($-2,5$ ou menos) e, portanto, tem baixa sensibilidade quando usado sozinho para o rastreamento da osteoporose (5). Muitos outros fatores de risco clínicos identificados (como idade, sexo, fratura prévia) estão associados ao risco futuro de fratura, independentemente da DMO, e podem ser utilizados para avaliação de risco de fratura associados ou não à medida da DMO.

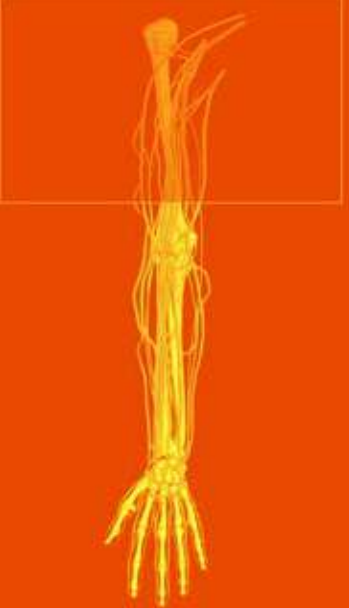
Várias ferramentas foram desenvolvidas para estimar o risco absoluto de



Charles Heldan de Moura Castro

*Professor Doutor Adjunto da
Disciplina de Reumatologia*

Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo
(EPM-UNIFESP)



fraturas com base em fatores clínicos. As três principais ferramentas, validadas de forma independente, são: a Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura FRAX®, a calculadora de risco de fratura Garvan e o QFractureScores-2016. O FRAX é a ferramenta mais amplamente estudada e tem sido incorporada em diretrizes e recomendações da prática clínica. O FRAX difere de outras ferramentas na medida em que pode ser calibrado diretamente para a incidência de fraturas da população-alvo (definida por país e etnia, com mais de 60 ferramentas disponíveis, incluindo o Brasil) e considera a morte como um fator de risco competitivo (já que a maior mortalidade reduz a chance de que o indivíduo viva tempo suficiente para sofrer uma fratura) (6).

O FRAX estimativa a probabilidade ou risco absoluto de fratura osteoporótica maior (quadril, coluna vertebral, antebraço e úmero proximal) e do quadril em 10 anos. Várias diretrizes de prática clínica incorporaram o FRAX, embora se observe significativa heterogeneidade quanto aos limiares para intervenção terapêutica. Duas abordagens principais tem sido utilizadas para o uso clínico do FRAX. A primeira delas utiliza limiares fixos para intervenção terapêutica (National Osteoporosis Foundation – NOF, em uso nos Estados Unidos e Canadá), enquanto a segunda recomenda o uso de limiar de intervenção variável a depender da idade e outros fatores de risco (Grupo Nacional de Orientações sobre Osteoporose – NOGG, em uso no Reino Unido e vários países europeus). Ambas as estratégias da NOF nos Estados Unidos e do NOGG no Reino Unido são estratégias baseadas em custo-efetividade definidas para cada país e seu sistema saúde (7).

Sob a orientação do NOGG do Reino Unido, o FRAX é usado inicialmente sem a medida da DMO para estimar o risco de fratura; indivíduos com risco de fratura suficientemente elevado são considerados para tratamento, enquanto aqueles com risco muito baixo são orientadas mudanças do estilo de vida, sem necessidade de medicação. Indivíduos com risco intermediário devem medir a DMO para refinar a avaliação do risco de fratura. Nesta estratégia, o limiar de intervenção farmacológica é definido através da comparação com o risco de fraturas de uma mulher da mesma idade e que já teve uma fratura por fragilidade. A abordagem ba-

seia-se na suposição de que indivíduos com fraturas já seriam considerados para o tratamento (8). Na abordagem proposta pela NOF, a avaliação do FRAX é realizada em conjunto com dados sobre a DMO, particularmente em indivíduos sem fratura prévia de coluna vertebral ou fêmur. O rastreio da DMO é recomendado para mulheres e homens saudáveis a partir dos 65 e 70 anos de idade, respectivamente. Em indivíduos mais jovens a medida da DMO deve ser realizada na presença de fatores de risco para osteoporose e fragilidade esquelética. O tratamento farmacológico deve ser recomendado para pacientes com osteoporose (T-score menor ou igual a -2,5) ou naqueles pacientes com baixa massa óssea (osteopenia) e elevado risco de fratura estimado pelo FRAX (risco absoluto de fratura osteoporótica maior igual ou superior a 20% ou risco absoluto de fratura do quadril igual ou superior a 3%) (9).

Novas medidas e variáveis têm sido sugeridas para melhorar a avaliação do risco de fratura na prática clínica. Estas medidas incluem escore ósseo trabecular (Trabecular Bone Score – TBS), uma medida de textura derivada da medida de DMO da coluna lombar que pode ser usada para refinar o FRAX (10); avaliação morfométrica de fratura vertebral através da densitometria óssea da coluna vertebral em posição lateral para detectar fraturas vertebrais previamente não reconhecidas (11), e as medidas de geometria do quadril, particularmente a medida do eixo longo do quadril, que se associa diretamente a maior risco de fratura desse sítio (12). A identificação de indivíduos com elevado risco de fratura logo no primeiro e segundo ano após o rastreio (risco iminente de fratura) é um novo conceito que pode ser útil na seleção de indivíduos que poderiam se beneficiar de medicamentos mais potentes e com efeito mais rápido (12).

Algumas limitações da avaliação do risco de fraturas pelo FRAX merecem reparo. É importante ressaltar que a avaliação das quedas não é incorporada no FRAX. As quedas estão associadas com a fratura incidente de forma independente do risco mensurado pelo FRAX. Da mesma forma, o diabetes mellitus tipo 2 está associado a um aumento do risco de fraturas, também de maneira independente do risco medido pelo FRAX. Tais fatores devem ser considerados na prática clínica uma vez que modulam o risco de fratura e apontam para necessidade

de ajustes na ferramenta de avaliação de risco.

A abordagem do NOGG para utilização do FRAX foi recentemente validada em nosso país e está disponível na página da internet da Associação Brasileira de Avaliação da Saúde Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO, www.abrasso.org.br). Através da calculadora de risco validada na população brasileira são mensurados os riscos absolutos de fraturas maiores e do quadril, com ou sem a medida da DMO do colo do fêmur. A partir do risco mensurado, a ferramenta permite a definição de estratégias de manejo baseadas em limiares variáveis dependentes da idade. Em pacientes que ainda não realizaram a densitometria, o uso da ferramenta permite indicar tratamento farmacológico associado a mudanças do estilo de vida em pacientes de alto risco, recomendar apenas mudanças no estilo de vida em pacientes de baixo risco e, em pacientes de risco intermediário, recomendar a medida da DMO para refinar a estimativa de risco de fratu-

ras. A ferramenta é particularmente útil para pacientes que já realizaram a DMO e que apresentam osteopenia, cenário onde o clínico pode ter dúvida acerca da necessidade de intervenção farmacológica. Nesses pacientes, a estratégia NOGG permitirá de forma objetiva a recomendação de intervenção farmacológica para pacientes com osteopenia com elevado risco de fraturas ou a adoção de medidas gerais de mudança do estilo de vida com reavaliação periódica naqueles indivíduos com osteopenia e baixo risco de fraturas mensurado no FRAX.

Apesar dos avanços na avaliação do risco de fratura e do leque de opções terapêuticas eficazes disponíveis, as taxas de tratamento ainda são baixas entre indivíduos com osteoporose e elevado risco de fraturas. De grande utilidade clínica, a abordagem NOGG na ferramenta FRAX preenche uma lacuna da prática clínica ajudando a reconhecer e identificar pacientes de alto risco que se beneficiarão de intervenção farmacológica.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int. 1994;4(6):368-81.
3. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004;164(10):1108-12.
4. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996;312(7041):1254-9.
5. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1947-54.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporos Int. 2010;21 Suppl 2:S407-13.
7. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas. 2013;75(4):392-6.
8. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364-76.
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
10. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31(5):940-8.
11. Lee JH, Lee YK, Oh SH, Ahn J, Lee YE, Pyo JH, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. Osteoporos Int. 2016;27(5):1691-9.
12. Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, et al. Hip axis length is a FRAX- and bone density-independent risk factor for hip fracture in women. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):2063-70.

ARTICULE EVIDÊNCIA

ESCLEROSE SISTÊMICA DANDO SENTIDO AO ESTUDO SENSICIS

Eficácia do Nintedanib no pulmão da Esclerodermia, sobre os resultados do estudo publicado em Maio de 2019 no New England Journal of Medicine.

A esclerodermia ou esclerose sistêmica é uma doença autoimune que afeta o tecido conjuntivo, ou seja é multissistêmica, tendo como principal manifestação o endurecimento (sclero) da pele (derma). Além disso, o pulmão é um órgão frequentemente acometido (em torno de 80% dos casos) principalmente na forma de fibrose pulmonar.

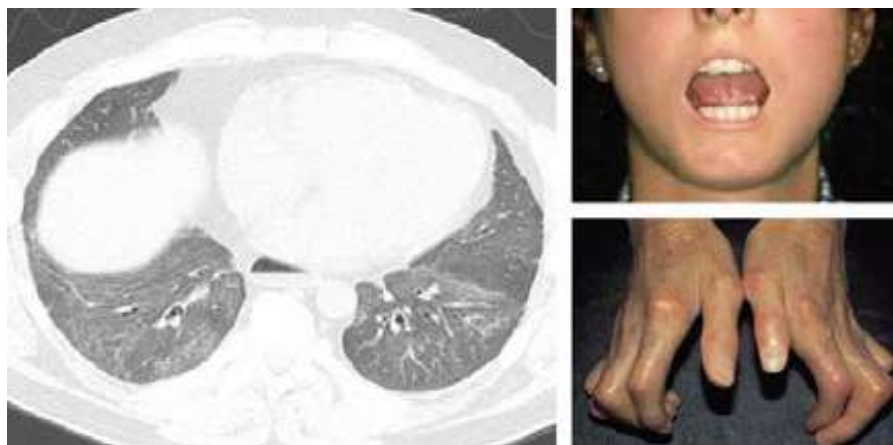


Figura 1: Imagem de tomografia de tórax típica da esclerodermia: atenuação em vidro fosco no parênquima pulmonar e sinais de fibrose (bronquiectasias de tração), esôfago dilatado com conteúdo líquido de estase dentro. Além disso nos painéis à direita vemos manifestações da esclerose cutânea: microstomia e esclerodactília.



Letícia Kawano-Dourado
Doutora em pneumologia pela Universidade de São Paulo, especialista em doenças intersticiais pulmonares, coordenadora nacional do Registro Latino-Americano de Fibrose Pulmonar Idiopática (REFIPI) e médica pesquisadora especializada em ensaios clínicos randomizados pelo Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração. Autora do projeto Respira Evidência (www.leticiakawano.com) que busca trazer atualizações médicas sempre comentando um pouco de método científico assim como discutindo o papel da mulher na Medicina e na Ciência também com base em evidências.

“

O SENSICIS foi então um estudo prospectivo, randomizado e placebo-controlado conduzido para tentar responder à pergunta científica sobre o papel de uma droga antifibrótica, o nintedanib, na fibrose pulmonar pela esclerodermia.[4]

No SENSICIS os pacientes com DPI-SSc poderiam estar em uso de tratamento de base (micofenolato). Esses pacientes foram então randomizados para nintedanib ou placebo e seguidos por 1 ano. Ao final de 1 ano houve um decréscimo na perda funcional de pacientes em uso de Nintedanib da ordem de 40ml/ano de capacidade vital forçada (CVF) (IC95%, 2.9 - 79.0) P=0.04.

Do ponto de vista de efeitos adversos, nada grave que tenha magnitude de efeito para ser detectado em um estudo com uma amostra de 580 pacientes, no entanto, praticamente duplicaram os efeitos colaterais menores, como náusea, vômito, diarreia – levando a taxas elevadas absolutas.

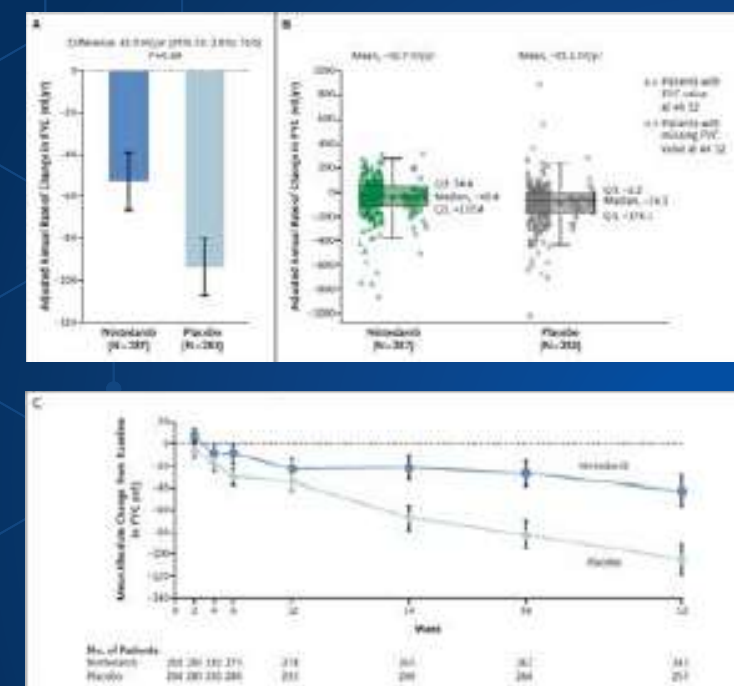


Figura 2: Note no painel A: o grupo placebo perdeu em média 90ml/ano de CVF enquanto o grupo nintedanib perdeu 50ml/ano. Painel B, note a heterogeneidade de comportamento dos pacientes com esclerodermia no pulmão: há pacientes que mesmo em uso do nintedanib perderam até 800ml/ano de CVF enquanto outros pacientes tanto do placebo quanto do nintedanib ganharam até 1.000ml/ano. Painel C: curva de variação de CVF no ano nos grupos nintedanib e placebo, note a escala (magnitude) no eixo Y. Figura de Distler O et al, N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.

Event	Nintedanib (N = 288)	Placebo (N = 288)
	no. of patients (%)	
Any adverse event	283 (98.3)	276 (95.8)
Most common adverse events†		
Diarrhea	218 (75.7)	91 (31.6)
Nausea	91 (31.6)	39 (13.5)
Skin ulcer	53 (18.4)	50 (17.4)
Vomiting	71 (24.7)	30 (10.4)
Cough	34 (11.8)	52 (18.1)
Nasopharyngitis	36 (12.5)	49 (17.0)
Upper respiratory tract infection	33 (11.5)	35 (12.2)
Abdominal pain	33 (11.5)	21 (7.3)
Fatigue	31 (10.8)	20 (6.9)
Weight decrease	14 (4.8)	12 (4.2)
Severe adverse event‡	52 (18.1)	36 (12.5)
Serious adverse event§	69 (24.0)	62 (21.5)
Fatal adverse event	5 (1.7)	4 (1.4)
Adverse event leading to discontinuation of the intervention	46 (16.0)	25 (8.7)

Figura 3: Note que os efeitos adversos praticamente duplicam do grupo placebo para o grupo intervenção (Nintedanib). Figura de Distler O et al, N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.

Ok, e o que tudo isso significa? Traduzindo resultados em significados :-)

A diferença média de 40ml/ano em CVF significa uma **redução de risco relativo de 44%, o que podemos concordar que é uma magnitude de efeito relativo significativa. No entanto o risco relativo informa muito pouco a prática clínica porque está condicionado à magnitude de efeito do grupo controle. Explico:** como a perda no grupo controle foi de 90ml/ano, 44% de redução relativa na perda de CVF significa apenas 40ml/ano. Por outro lado, se a perda no grupo controle tivesse sido de 900ml/ano, 44% de redução relativa significaria 400ml/ano. Vejam que a redução de risco relativo se condiciona à magnitude de efeito absoluta do grupo controle.

Então para ter a **dimensão do impacto clínico** de uma redução de risco relativo de 44% **é preciso ver qual a diferença em termos absolutos. Em termos absolutos**, essa redução representa 40ml/ano representa. 40 ml é ~ 1,6% da CVF basal média dos pacientes envolvidos no estudo (CVF basal ~2.500ml).

Outro ponto importante é que essa **redução média de perda de CVF esconde comportamentos muito heterogêneos individuais (vide painel B figura 2), e essa sim é a informação que mais nos interessa na clínica:** diferenciar o progressor do não progressor, não o efeito médio! Essa informação se perde completamente nos relatos de efeitos médios. **Temos então um impacto positivo de redução de perda de 1,6% na CVF basal média e uma duplicação na taxa de efeitos adversos com nintedanib.** De novo, “duplicar” é uma noção relativa, e se o efeito adverso em questão é da ordem de 0,5%, duplicar o evento significa ter 1% de eventos, o que do ponto de vista clínico é relativamente insignificante. No entanto a taxa de evento adverso no grupo controle foi alta, e duplicá-la significou ter 75% dos pacientes com diarreia, 30% de náusea e 25% de vômitos.

Outro achado digno de nota do SENSIS foi uma análise de sub-grupo pos-hoc mostrando que **pacientes usando concomitantemente o micofenolato (metade dos pacientes) tiveram menor perda com nintedanib do que pacientes fora do micofenolato:**

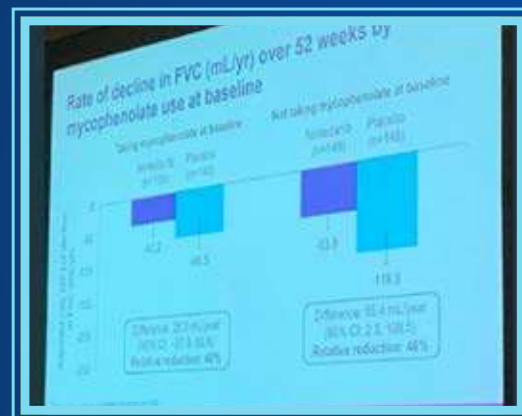


Figura 4: Foto de apresentação do SENSIS no Congresso Americano de Tórax em Dallas em 2019. Note que estratificando pacientes pelo uso de micofenolato, a combinação de micofenolato e nintedanib parece ser mais benéfica que nintedanib isolado na DPI-SSc.

RESUMO DA ÓPERA:

Do ponto de vista de pesquisa, o SENSIS é um grande avanço. Tendo em vista a progressão lenta em média da DPI-SSc, é um grande feito ter demonstrado efeito positivo em 52 semanas (1 ano). Redução relativa de risco de 40% com uma amostra relativamente pequena (n = 580 pacientes) suportado por análises de sensibilidade e desfechos secundários.

Do ponto de vista clínico: a magnitude de efeito é pequena e os efeitos colaterais não são desprezíveis. Adiciona-se a isso a dúvida sobre a manutenção de efeito terapêutico a longo prazo, vide estudo que acaba de ser publicado no Blue Journal notando um fato intrigante que o efeito benéfico dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática foi observado apenas nos primeiros 2 anos de prescrição - achado esse que precisa ser melhor investigado e entendido. [5]

Todos esses fatores complexos precisam ser levados em consideração no momento da decisão por prescrição do Nintedanib na doença pulmonar intersticial na Esclerodermia. Não se pode desprezar também a importância de outras medidas como:

- Avaliação de refluxo gastro-esofágico contribuindo

para piora da doença pulmonar

- Avaliação para presença de hipertensão pulmonar
- Avaliação de congestão pulmonar (insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal secundária a hipertensão arterial)
- Avaliação quanto a presença de exposições ambientais [6]

Alguns colegas de peso com os quais conversei no congresso Norte-Americano de Tórax, a ATS, acham que o Nintedanib deve ser prescrito para todos os pacientes com DPI-SSc mantendo controle dos efeitos adversos, outros acham que o Nintedanib seria reservado para casos de alto risco de progressão (doença extensa, SCI70+) ou pacientes claramente progredindo. Minha opinião segue com o segundo grupo: reservando a medicação para casos selecionados tendo em vista o risco-benefício.

Declaração de conflitos de interesse: Personal fees e speaker fees da Boehringer Ingelheim; personal fees e speaker fees da Roche. Speaker fees e Scientific Adboard da Bristol-Myers-Squibb. Financiamento de pesquisa pela Bristol-Myers-Squibb.

REFERÊNCIAS:

1. Denton CP, Khanna D. Systemic Sclerosis, The Lancet, 390 (10103) 1685 – 1699.
2. Tashkin D, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Eng Med, 2006; 354:2655-2666.
3. Tashkin D, Roth MD, Clements PJ et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med, 2016 Sep;4(9):708-719.
4. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.
5. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X et al. Clinical Effectiveness of the Anti-Fibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 31
6. Plataforma hpLung. www.hplung.com. Responsáveis: Lu J, Barnes H, Morisset J, Johansson K



NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação articular persistente. Sem tratamento adequado, os pacientes com AR desenvolverão deformidade articular e comprometimento funcional progressivo. Com a implementação de estratégias de tratamento visando remissão clínica e também o advento de drogas alvo- específicas, os desfechos para pacientes com AR melhoraram significativamente. (1, 2) No entanto, ainda existem necessidades não atendidas no cenário do tratamento da AR:

- 1) Persiste um subgrupo de pacientes altamente refratário que não responde aos agentes atualmente disponíveis,
- 2) Perfis de toxicidade das drogas disponíveis eventualmente contraindicam seu uso em determinados grupos, reduzindo o arsenal terapêutico para esses indivíduos,
- 3) Em cenários de uso prolongado de determinadas medicações, muito frequente no contexto crônico da AR, observa-se perda de eficácia, com eventual necessidade de troca da medicação

Com uma melhor compreensão da fisiopatologia da AR, novas abordagens terapêuticas estão surgindo. Além dos recentes inibidores da Janus quinase, há um grande interesse em outros alvos, como o fator de estimulação de colônias de granulócitos. via da tirosinoquinase de Bruton e na via da fosfoinositídeo-3-quinase (figura 1) (3). Nesta revisão, discutiremos o potencial terapêutico dessas novas abordagens, com ênfase nos que já apresentam alguma evidência de aplicabilidade clínica.



Prof. Dra. Karina R. Bonfiglioli

Assistente do Ambulatório de Artrite Reumatoide/Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP)

Diretora científica da

Sociedade Paulista de Reumatologia

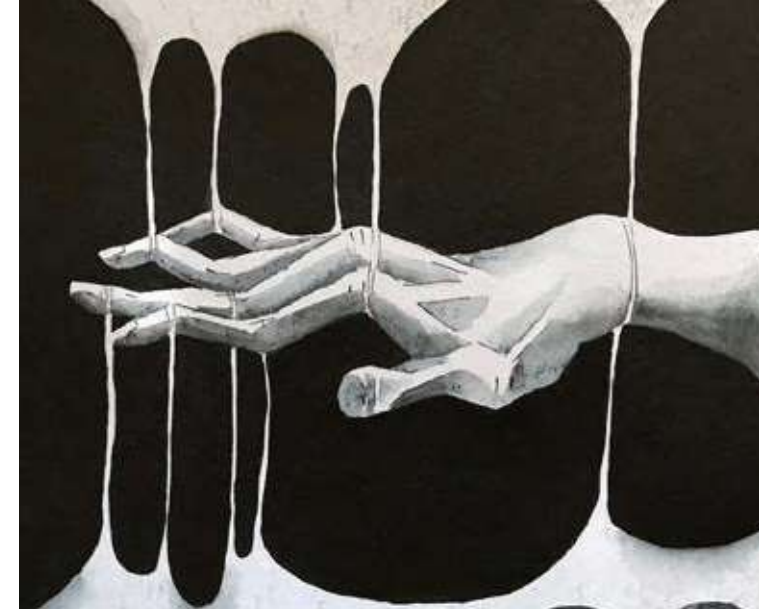


Ilustração: Fantoche do Sistema Imune. Dra. Isadora Jochims

ALVOS EXTRACELULARES

- 1) Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF)

O fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) atua na diferenciação e proliferação de células mielóides, incluindo neutrófilos, células dendríticas e macrófagos. Além disso, o GM-CSF também induz migração e proliferação de células endoteliais. É produzido por células mielóides, linfócitos e células teciduais como condrócitos, fibroblastos, osteoblastos e células endoteliais. A produção de GM-CSF pode ser estimulada por múltiplos agentes, como lipopolissacarídeos, fator de necrose tumoral, IL-1 e IL-23. Liga-se a um receptor GM-CSF heterodimérico, que ativa diferentes vias de sinalização intracelular: JAK-STAT, fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K) e via MAPK. Participa ativamente das respostas imunes inatas, aumentando as funções efetoras dos neutrófilos e macrófagos e levando ao aumento da expressão de moléculas de adesão, produção de citocinas inflamatórias e ativação da fagocitose. Também está envolvido no desenvolvimento, maturação, apresentação de antígenos e produção de citocinas pró inflamatórias (TNF, IL-12 e IL-23) pelas células dendríticas. Em pacientes com AR, o GM-CSF é expresso principalmente na membrana e líquido sinoviais. Monócitos circulantes apresentam expressão aumentada de receptores de GM-CSF, o que promove a subsequente maturação e ativação de macrófagos na sinóvia. Além disso, estudos in vitro mostram que o GM-CSF induz a proliferação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos. O GM-CSF também contribui para a diferenciação e sobrevivência de células Th17 e células dendríticas. Na presença de GM-CSF, as células dendríticas derivadas

de monócitos mantêm seu potencial inflamatório e são resistentes ao efeito imunossupressor da IL-10 in vitro. Essas células dendríticas também produzem altos níveis de IL-1, IL-6 e TNF- α e são capazes de apresentar auto-antígenos via Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC), contribuindo para a patogênese da AR (3-5).

Em vista dos efeitos robustos da inibição de GM-CSF demonstrada em estudos pré-clínicos, a eficácia dos inibidores do GM-CSF foi avaliada em ensaios clínicos. O Mavrilimumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra a cadeia alfa do receptor GM-CSF humano. No estudo EARTH EXPLORER I, 326 pacientes com AR ativa e com resposta inadequada às DMARDs foram randomizados para receber diferentes doses de mavrilimumabe versus placebo. Neste estudo de fase IIb, uma maior proporção de pacientes tratados com mavrilimumabe atingiu redução de no mínimo 1.2 na pontuação da atividade da doença pelo DAS 28-PCR na dose de 100mg versus placebo (23,1 vs. 6,7%). Além disso, os pacientes que receberam mavrilimumabe alcançaram taxas mais altas de resposta ACR na semana 24 (ACR20- 69,2 vs. 40,0%, $p = 0,005$, ACR50- 30,8 vs. 12,0%, $p = 0,021$, ACR70- 17,9 vs. 4,0 %, $p = 0,030$)(6). No estudo EARTH EXPLORER II, 138 refratários a anti TNFs foram randomizados para receber mavrilimumabe 100 mg a cada 2 semanas ou golimumabe 50 mg a cada 4 semanas durante 24 semanas. A diferença no número de pacientes que atingiram a resposta ACR20 não foi estatisticamente diferente entre os grupos (7). Outros estudos são necessários para confirmar o potencial terapêutico do mavrilimumabe e determinar sua posição ideal no algoritmo de tratamento da AR.

ALVOS INTRACELULARES

- 1) Sistema JAK-STAT (JAK: Janus quinase, STAT: signal transducer and activator of transcription, ou transdutor de sinal e ativador da transcrição)

A JAK é uma tirosinoquinase que promove a sinalização intracelular através do fator de transcrição STAT. Em humanos, a via JAK-STAT é a principal cascata de sinalização para uma ampla variedade de citocinas e fatores de crescimento. Após a ligação da proteína efetora com seu receptor, este é oligomerizado, levando à ativação da JAK associada, que, por sua vez, é autofosforilada e também transfere um fosfato para um resíduo de tirosina na subunidade do receptor,

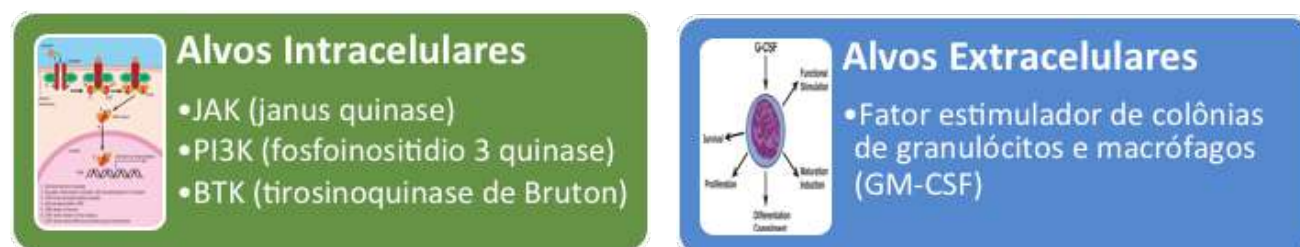


Figura 1: Alvos terapêuticos mais recentes no tratamento da Artrite Reumatoide, que já apresentam alguma evidência de aplicabilidade clínica (3).

criando um local de ancoragem para um molécula de STAT. A molécula de STAT também é fosforilada e subsequentemente, dimerizada e translocada do citosol para o núcleo, regulando, assim, a expressão gênica (3, 8, 9).

A família JAK é composta por quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2. JAK1, JAK2 e Tyk2 são expressos em diversas células, enquanto a JAK3 tem expressão limitada em células hematopoiéticas. A JAK1 interage com uma grande variedade de citocinas, através da subunidade comum do receptor da cadeia γ (IL-2 e da família dos receptores da IL-4) e da subunidade da glicoproteína-130. A JAK1 também está envolvida na transdução do sinal do interferon tipo 1. JAK2 também interage com citocinas através das subunidades da glicoproteína-130, bem como outros hormônios, incluindo eritropoetina, trombopoetina, prolactina e hormônio do crescimento. Como resultado, o uso de inibidores de JAK2 pode estar associado a anemia e trombocitopenia. JAK3 interage com muitas citocinas inflamatórias através da subunidade comum do receptor da cadeia γ (3, 9-11). A interação de cada membro do sistema JAK/STAT com diferentes hormônios e citocinas está representada na figura 2.

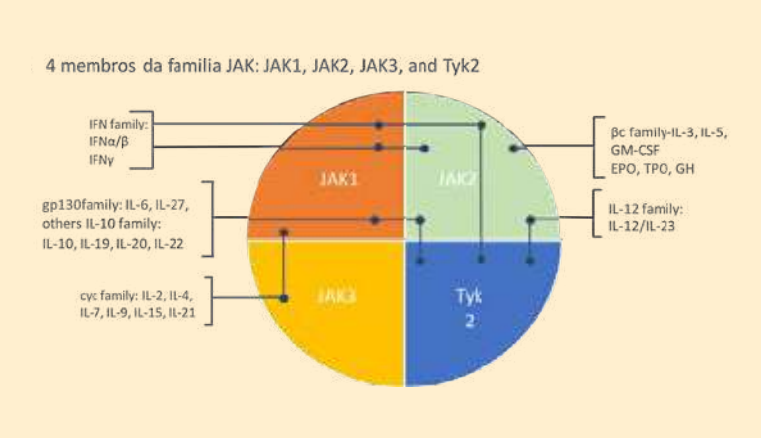


Figura 2. interação de citocinas e hormônios com diferentes JAKs (9, 11)

Nome	Especificidade	AR
Tofacitinibe	JAK3/JAK1>JAK2, TYK2	Aprovado
Baricitinibe	JAK1/JAK2	Aprovado
Ruxolitinibe	JAK1/JAK2> TYK2	Fase 2
Peficitinibe	Pan JAK , >JAK3	Fase 3
Decernocitinibe	JAK3	Fase 2/3
Filgotinibe	JAK1	Fase 3
Itacitinibe	JAK1	Fase 2
Upadacitinibe	JAK1	Fase 2
SHR0302	JAK1>JAK2, JAK3	Fase 2

Tabela 1. Inibidores de JAK, aprovados e em investigação, para tratamento de Artrite Reumatoide - status atual (10)

membrana plasmática. Como resultado, os níveis intracelulares de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) aumentam. O PIP3 promove o recrutamento de BTK para a membrana plasmática. A subsequente fosforilação da BTK pelas Src quinases e pela SYK ativa a fosfolipase C- γ 2, que leva a ativação transcricional de fator nuclear κ B e fator nuclear da ativação das células T. Através destas vias de sinalização, a ativação de BTK induz a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células B em células plasmáticas (3, 7, 12).

Considerando sua distribuição e função, a BTK é um alvo terapêutico interessante para o tratamento da AR. Sua inibição potencialmente bloquearia múltiplas vias de sinalização em diferentes populações de células. Em modelos experimentais, camundongos com mutações na BTK têm suscetibilidade diminuída para desenvolver artrite (3).

Consequentemente, vários inibidores da BTK foram desenvolvidos e demonstraram eficácia em modelos animais de AR. No entanto, apenas seis inibidores de BTK estão em desenvolvimento clínico

para AR. Todos os inibidores visam seletivamente o sítio de ligação de ATP de BTK, inativando-o através de uma ligação covalente irreversível (13).

O CC-292 é o primeiro inibidor de BTK que foi avaliado em um estudo de fase II(14). O Branebrutinibe (15) também está atualmente em fase II para AR e outras doenças autoimunes.

3) Inibidores da Fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) A enzima Fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) pertence a uma família de quinases intracelulares. Esta enzima encontra-se nos mamíferos e são classificadas em classes I, II e III, sendo que a classe I se subdivide em classe A e B. As diferentes classes possuem funções distintas na sinalização celular e levam à ativação de várias vias de sinalização responsáveis pelo metabolismo, subsistência, crescimento e diferenciação celular. Até o momento, apenas as funções das PI3Ks de classe I foram bem caracterizadas, enquanto os papéis das PI3Ks de classe II e III em humanos ainda estão por ser elucidados. PI3Ks classe I, que incluem PI3K α , PI3K β , PI3K δ e PI3K γ , catalisam a fosforilação do fosfatidilinositol-4,5-bifosfato em fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. Através de cascatas de sinalização subsequentes, as PI3Ks classe I controlam muitas funções celulares, como crescimento, proliferação, sobrevivência e apoptose, bem como adesão e migração de leucócitos. PI3K α e PI3K β são ubiquamente expressos, enquanto PI3K δ e PI3K γ são preferencialmente expressos em leucócitos

e desempenham um papel crucial na resposta imune inata e adaptativa (3, 16).

Com base nesses achados, PI3K δ e PI3K γ têm atraído considerável interesse como alvos farmacológicos no tratamento da AR. Em modelos experimentais, camundongos tratados com um inibidor seletivo de p110 γ mostram redução significativa na inflamação articular. A PI3K γ também está implicada na regulação de fibroblastos sinoviais, nos quais a deficiência de p110 γ leva a uma artrite inflamatória mais leve e menos erosiva, por conta da redução da expressão de metaloproteinases de matriz em fibroblastos e condrócitos (3, 16). Esta via também está implicada no comportamento invasivo dos sinoviócitos (17).

Atualmente, a inibição da PI3K é um dos principais focos no campo da oncologia. O idelalisib, o primeiro inibidor da PI3K da classe, parece eficaz na leucemia linfocítica crônica refratária e no linfoma não-Hodgkin. Ainda não há resultados de ensaios clínicos disponíveis em artrite reumatoide (3).

CONCLUSÃO: com a melhor compreensão da fisiopatologia complexa da AR, novos alvos terapêuticos emergem. No presente artigo são apresentados os de maior potencial clínico, que estão em desenvolvimento e pesquisa no momento.

Muitos inibidores de JAK vem sendo estudados em diferentes cenários para o tratamento de artrite reumatoide, com resultados bastante favoráveis (10). No Brasil, duas drogas desta classe são aprovadas até o momento: Tofacitinibe e Baricitinibe. Na tabela 1 estão sumarizados os resultados de ensaios clínicos dos inibidores de JAK em investigação.

2) Via da tirosinoquinase de Bruton (BTK)

A tirosina quinase de Bruton (BTK) é outra via de sinalização intracelular que está sendo ativamente investigada para o tratamento da AR. É um membro da família de tirosinoquinases não dependentes de receptores, com expressão restrita em células B e células mielóides, como macrófagos e células dendríticas . Ele desempenha um papel crucial no desenvolvimento e ativação de células B. Quando um antígeno se liga ao receptor da célula B, a tirosinoquinase esplênica (SYK) é ativada e leva à fosforilação das proteínas que recrutam PI3K para a

1. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9430):263-9.

2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.

3. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 2017;39(4):487-500.

4. Cornish AL, Campbell IK, McKenzie BS, Chatfield S, Wicks IP. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(10):554-9.

5. Fleetwood AJ, Cook AD, Hamilton JA. Functions of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Crit Rev Immunol. 2005;25(5):405-28.

6. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, Porter D, Barbarash O, Vatutin M, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(9):1445-52.

7. Weinblatt ME, McInnes IB, Kremer JM, Miranda P, Vencovsky J, Guo X, et al. A Randomized Phase IIb Study of Mavrilimumab and Golimumab in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):49-59.

8. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(Supplement_1):i43-i54.

9. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB,

Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28.

10. Westhovens R. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? Rheumatology (Oxford). 2019;58(Supplement_1):i27-i33.

11. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):173-82.

12. Satterthwaite AB, Li Z, Witte ON. Btk function in B cell development and response. Semin Immunol. 1998;10(4):309-16.

13. Pan Z, Scheerens H, Li SJ, Schultz BE, Sprengeler PA, Burrill LC, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. ChemMedChem. 2007;2(1):58-61.

14. Evans EK, Tester R, Aslanian S, Karp R, Sheets M, Labenski MT, et al. Inhibition of Btk with CC-292 provides early pharmacodynamic assessment of activity in mice and humans. J Pharmacol Exp Ther. 2013;346(2):219-28.

15. Watterson SH, Liu Q, Beaudoin Bertrand M, Batt DG, Li L, Patoli MA, et al. Discovery of Branebrutinib (BMS-986195): A Strategy for Identifying a Highly Potent and Selective Covalent Inhibitor Providing Rapid in Vivo Inactivation of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK). J Med Chem. 2019;62(7):3228-50.

16. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. Science. 2002;296(5573):1655-7.

17. Bartok B, Hammaker D, Firestein GS. Phosphoinositide 3-kinase delta regulates migration and invasion of synovial cells in rheumatoid arthritis. J Immunol. 2014;192(5):2063-70.

CAFÉ COM REUMATO



VINHO DO PORTO, POLÍTICA E A DOENÇA QUE PROVOCOU A INDEPENDÊNCIA NORTE-AMERICANA

Jordano Pereira Araújo

Médico e escritor

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Na segunda metade do século XVIII, a Inglaterra travou (mais) uma guerra prolongada com a França (a Guerra dos Sete Anos – 1756-1763), que se desenrolou tanto no continente europeu como nas colônias, especialmente aquelas da América do Norte. William Pitt (1708-1778), o primeiro ministro inglês à época, era contra o armistício com os franceses, que ele considerava traiçoeiros e ameaçadores ao domínio inglês nas Américas. O parlamentar achava que as tratativas francesas para a paz eram falsas.¹

Sofrendo com a gota desde a adolescência, o político costumava se locomover em uma cadeira que tinha rodas e um descanso para o pé, acessório que à época era chamado de “cadeira gotosa” (gouty chair). A doença era frequente entre os ricos e há várias referências pejorativas à doença na literatura e na arte, já que se acreditava



1. Discurso contra a França por William Pitt no Parlamento em 1755, logo antes do início da Guerra dos Sete Anos. Repare nas muletas. “Nós precisamos declarar guerra à França.” Gravura de Louis Berthet, Bruxelas, 1782.



2. Um homem gotoso procurando alívio em licenciosidades. Thomas Rowlandson. Gravura colorida, 1785. Wellcome Collection.

que afetava tipicamente pessoas desleixadas, que comiam e ingeriam álcool em excesso. O apelido da doença na Inglaterra do século XVIII era a “doença dos reis”, devido aos vários casos de monarcas europeus portadores da doença, especialmente os ingleses. Era até considerada um distintivo de aristocracia.^{2,3}

Até o século XVII, todo tipo de artrite recebia a denominação de gota. Foi somente em 1683, com seu A Treatise on Gout and Dropsy, que o médico inglês Thomas Sydenham (1624-1689) descreveu claramente os sintomas da doença, diferenciando-as de outros tipos de artrite. Como ele sabia tanto sobre a doença? Ora, além de ser um exímio semiólogo, ele próprio era um portador da condição.^{2,4}

Seria apenas no século XIX que Alfred Baring Garrod (1819-1907) demonstraria a presença de hiperuricemia entre os portadores da doença, teorizando então sobre a fisiopatologia da doença.



3. A gota é representada por um demônio. James Gillray. Gravura colorida, 1785. Wellcome Collection

Garrod considerava que o diagnóstico preciso era fundamental para separar as diferentes causas de artrite, já que os tratamentos também seriam diferentes. Ele até criou um termo, “artrite reumatoide”, para denominar outro tipo comum de inflamação articular frequentemente confundido com a gota (o que acontece até hoje com os doutores mais “distraídos”...).⁴⁻⁷

Depois de 1703 houve um aumento dramático nos casos de gota no Reino Unido por um motivo prosaico. O monarca português Pedro II (hexavô do nosso D. Pedro I, que é IV para os lusitanos) fez um acordo de exclusividade na exportação de vinhos sem impostos para os ingleses (o que atingia diretamente os interesses franceses) que, em contrapartida, exportariam tecidos para Portugal e suas colônias. Esse acordo viria a ser conhecido como “Acordo de Methuen” na Inglaterra (o embaixador que costurou o acordo foi John Methuen) e por “Acordo dos Panos e Vinhos” entre os portugueses (que saíram prejudicados economicamente no acordo, mas claramente sabiam dar nomes mais criativos).^{1,6,8,9}

O consumo dos vinhos portugueses, em especial o vinho do Porto, explodiu no Reino Unido. O problema é que, para preservar os vinhos durante o transporte e melhorar seu sabor, os vinicultores costumavam fortificá-los com brandy e acetato de chumbo (o que era proibido, mas ninguém estava olhando mesmo). O chumbo, como se sabe, é um estimulante da produção de uratos. Como você pode imaginar, os vinhos portugueses contaminados com chumbo passaram a causar nas pessoas a condição que se conhece como gota saturnina.⁶ Os médicos ingleses ficaram craques em diagnosticar a doença. Garrod escreveu em 18695: “Nenhuma verdade em medicina é mais bem estabelecida do que o fato de que o uso de bebidas fermentadas é o mais poderoso de todos os fatores que predispõe à gota.”

Em uma das ausências de William Pitt causadas pela doença, o parlamento britânico iniciou negociações com a França. Ao saber disso, Pitt pediu para ser carregado até a Casa dos Comuns e, sem poder ficar de pé, discursou fervorosamente contra o acordo. Mas ele foi derrotado e renunciou depois da chamada Paz de Paris, que estabeleceu a trégua entre as duas potências. Esse fato viria a ter consequências funestas para o império britânico.¹



4. Médico: “Sem porto, tudo bem?; se você beber vinho do porto, você terá outro ataque de gota, tão certo quanto o destino.” Homem do campo: “É certo?” Médico: “Sem dúvida sobre isso. Homem do campo: “É exatamente o que preciso. Você fica e janta; nós beberemos um pouco daquele ‘trinta e quatro’— eu estou convocado para um júri depois de amanhã!”

Xilogravura de Charles Keene, 1865, Revista Punch.

Com o fim da guerra, era preciso pagar a enorme dívida pública adquirida durante o conflito. A culpa do endividamento caiu sobre as colônias americanas, já que os ingleses tiveram que combater no novo mundo para impedir o domínio francês. O parlamento cogitou então aumentar os impostos cobrados dos colonos, por meio de uma norma chamada Lei do Selo. Pitt era contra a cobrança abusiva de impostos às colônias e discursou: “Os Americanos são os filhos, não os bastardos da Inglaterra. Como súditos eles têm o direito à representação e não podem ser forçados a pagar impostos sem seu consentimento.” Por sua influência, os novos impostos não foram aprovados.^{10,11}



6. A Morte do Duque de Chatham (1779-80). John Singleton Copley. Óleo sobre tela, 228 cm x 307 cm. National Portrait Gallery, Londres.

Só que a gota voltou a atacá-lo e Pitt precisou se afastar novamente. Aproveitando sua ausência, o parlamento aprovou em 1767 uma taxa pesada sobre o chá que a Companhia das Índias Orientais vendia para as colônias. A discussão sobre o direito de legislar sobre impostos aumentou entre os colonos, que se recusavam a aceitar a interferência da Inglaterra nesse assunto. Um grupo de revoltosos invadiu um navio carregado de chá no porto de Boston e despejou parte do carregamento no mar. Esse episódio, ocorrido em 1773, ficou conhecido como a Festa do Chá de Boston (Boston Tea Party), que dá nome à atual ala conservadora radical do Partido Republicano norte-americano.¹⁰

Esse evento marcou o início da Guerra da Independência dos Estados Unidos. Como bem previra William Pitt, os franceses desrespeitaram a trégua e lutaram ao lado dos colonos, que declararam a independência em 4 de julho de 1776.^{1,11}

Durante um discurso na Casa dos Lords, em 1778, Pitt desmaiou, vindo a morrer 34 dias depois.

Em 2004 historiador e escritor Caleb Carr escreveu: “Se a figura política mais amada de seu tempo e o único homem que podia deter o poder dos reacionários, dos radicais americanos e da coroa não estivesse doente e tivesse tido energia para fazer todas essas coisas, como os dois séculos seguintes teriam se desdobrado?”¹² Realmente, é algo para se pensar.



5. O Rei George IV tem o pé gotoso massageado pela sua amante Marquesa de Hertford enquanto sua esposa Queen Caroline ouve da porta. Gravura colorida, ca. 1820. Wellcome Collection.

REFERÊNCIAS

- Ashton TS. An economic history of England: The eighteenth century. Routledge; 2013.
- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):S1.
- Copeman WSC. A short history of the gout and the rheumatic diseases. University of California Press Berkeley; 1964.
- Joshi VR. Rheumatology, past, present and future. J Assoc Physicians India. 2012;60:21–4.
- Garrod AB. The nature and treatment of gout, and rheumatic gout. Longmans&Company; 1876.
- Dalvi SR, Pillinger MH. Saturnine gout, redux: a review. Am J Med. 2013;126(5):450-e1.
- Sarmiento JF, Cavalcante V de A, Sarmiento MTR, Braz A de S, Freire EAM. Artrite da gota tofácea crônica mimetizando artrite reumatoide. Rev Bras Reum. 2009;49(6):741–6.
- Martins O. História de Portugal. Edições Vercial; 2014.
- Green DW. Saturnine curse: a history of lead poisoning. South Med J;(United States). 1985;78(1).
- Labaree BW. The Boston tea party. Vol. 2. Oxford University Press New York; 1964.
- Egnal M. New world economies: The growth of the thirteen colonies and early Canada. Oxford University Press; 1998.
- Cowley R, Beevor A. What Ifs? of American History: Eminent Historians Imagine what Might Have Been. Penguin; 2004.

DÚVIDAS REUMÁTICAS

O QUE OS PACIENTES QUEREM SABER

REUMATO PEDIATRIA

As perguntas a seguir foram feitas por pacientes e pais de pacientes no blog Artrite Reumatoide e aqui esclarecidas pelas reumatologistas pediatras Dra Maria Custódia e Dra Cristina Magalhães



Dra Maria Custódia

Responsável pelo setor de Reumatopediatria do Hospital da Criança de Brasília Mestre em Pediatria pela UnB



Priscila Torres

Paciente com Artrite Reumatoide há 13 anos. Jornalista, autora do Blog Artrite Reumatoide. Coordenadora de advocacy e responsabilidade social do Grupar-RP, Grupo EncontrAR, Biored Brasil e Blogueiros da Saúde.



Dra Cristina Magalhães

Reumatologista pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar e professora titular da faculdade de medicina do Centro-Universitário de Brasília-UNICEUB



1 Quais são as doenças reumáticas pediátricas mais frequentes?

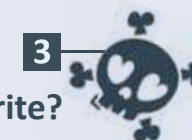
As doenças reumáticas são raras se comparadas com outras doenças comuns na infância, como as infecções de vias aéreas superiores, as diarreias e as alergias por exemplo.

A Febre Reumática, a purpura de Henoch-Schönlein, Doença de Kawasaki, Artrite Idiopática Juvenil(AIJ) em seus vários subtipos, são as doenças reumatológicas mais frequentes na infância.



2 Dor do crescimento existe? Como diferenciar a dor do crescimento de uma dor de alguma doença reumática?

Crescer não provoca dor, porém este termo continua sendo utilizado até hoje para definir a principal causa de dor muscular na faixa etária pediátrica. Ela ocorre em 4 a 25% nas crianças na faixa escolar, sendo mais rara no lactente e no adolescente. Se apresenta como crises dolorosas agudas, recorrentes, mais frequentes em meninas, localizadas na face anterior das pernas, região de cavo poplíteo (atrás dos joelhos), nas coxas e mais raramente nos membros superiores. Surge predominantemente no final da tarde e início da noite e pode acordar a criança durante o sono. A criança não apresenta claudicação, artrites, fraqueza muscular, febre e alterações no crescimento, sinais esses que podem estar presentes nas doenças reumáticas. Está relacionada com o frio, estresse e atividade física e melhora com massagens e calor local. Na grande maioria dos casos, não há necessidade de realizar exames e uso de medicamentos além de analgésicos.



3 Tenho artrite reumatoide meus filhos podem ter artrite?

A Artrite Idiopática Juvenil(AIJ), é um grupo de doenças caracterizado por artrite crônica persistente com duração no mínimo de seis semanas, ainda de causa desconhecida. Existe vários tipos de apresentações, com evoluções e prognósticos diferentes. Não é uma doença hereditária, não é transmitida de pais para

filhos, mais apresenta uma maior prevalência em irmãos e também em parentes do primeiro grau com artrite ou outras doenças reumatológicas.



4 Como identificar os primeiros sintomas de uma criança com artrite?

É importante diferenciar artralgia de artrite. A artralgia é muito frequente na infância e se caracteriza por queixa de dor na articulação, mas não se observa alterações como aumento de volume (derrame articular), presença de calor e limitação dos movimentos, sinais presentes na artrite. A queixa principal da artrite é a dor com limitação dos movimentos. A criança diminui as suas atividades habituais, tem dificuldades para deambular(andar), correr e pegar objetos com as mãos. Uma queixa muito frequente é a rigidez matinal, a criança acorda e tem dificuldade para andar, só melhorando após algumas horas. A febre, que pode ser leve ou moderada, ocorrer em alguns tipos de apresentação da artrite.



5 Meu filho tem artrite idiopática juvenil e agora? Quais são as etapas do tratamento que toda família deve seguir?

- 1- Avaliação oftalmológica, que deverá ser periódica, para se detectar acometimento também dos olhos (uveíte).
- 2- Aliviar a dor e os sintomas inflamatórios com uso de anti-inflamatórios ou até corticoide intra-articular ou sistêmico dependendo da intensidade da atividade inflamatória, do quadro clínico da criança, e da forma de apresentação da doença.
- 3- Atualizar o calendário vacinal, pois após o início do tratamento pode ser contraindicado o uso de vacinas com vírus vivo.
- 4- Iniciar droga que definitivamente vai tratar a doença e levar a remissão do quadro clínico, são drogas chamadas modificadoras da doença. A principal droga utilizada é o metotrexato, um imunomodulador que é eficaz e causa poucos

efeitos adversos.

5- Iniciar tratamento com terapia física e ocupacional que ajudam a restaurar, manter e desenvolver os movimentos articulares e a musculatura.

6- Alimentação adequada para a idade com uma quantidade adequada de cálcio e vitamina D.

7- Atividades físicas devem ser encorajadas dentro dos limites da dor e da limitação da criança.

6 Como gerenciar o uso de metotrexato em uma criança? Quais as diferenças entre o MTX oral e o injetável? Qual via de administração é mais adaptável para uma criança?

O metotrexato é usado uma vez por semana, e deve ser tomado no dia em que a criança e os pais ficam mais tempo juntos para que seja garantido a adesão ao tratamento e a observação de efeitos adversos. Nas farmácias somente encontramos o metotrexato oral em pequenos comprimidos de 2,5mg. Não é encontrada apresentação em líquido. Por isso, conforme o peso da criança, podem ser prescritos três, quatro ou mais comprimidos para serem tomados no mesmo dia. Para crianças menores que não tomam comprimidos, a opção de tentar dissolver o comprimido não é boa pois o gosto fica muito amargo. Sugestões são: como o comprimido é pequeno, dar um de cada vez dentro de um pedaço de banana, ou com iogurte.

Diferenças do metotrexato injetável e o oral - O metotrexato injetável garante mais o nível sérico da droga, mas por outro lado é uma injeção toda semana e isso pode interferir na adesão ao tratamento. As apresentações do metotrexato injetável para uso de doses pequenas semanais no domicílio não são mais encontradas nas farmácias. Nas unidades de saúde, frascos com maiores quantidades podem ser abertos e o conteúdo dividido em doses fracionadas para vários pacientes, o que também dificulta muito a adesão ao tratamento pela necessidade de deslocamento

do paciente para unidade de saúde. O metotrexato oral parece desencadear mais náuseas que o injetável. O metotrexato oral é barato e fácil de ser encontrado nas farmácias.

A via mais adaptável para uma criança é a oral.

7 Como gerenciar os efeitos colaterais do metotrexato em uma criança?

São muito poucos os efeitos colaterais observados na criança pelo uso do metotrexato, porém, periodicamente elas devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente para detecção não somente dos efeitos colaterais da droga, mas também para avaliação do controle da doença.

Dos efeitos colaterais os mais frequentes são as náuseas e até vômitos no dia do uso da droga, porém crianças pequenas raramente apresentam. São mais observados em escolares, pré-adolescentes e adolescentes. Orientações para diminuir esses efeitos: tomar os comprimidos do metotrexato durante uma mesma refeição, e não dividir a dose ao longo do dia, e em último caso se for necessário usar um antiemético 30 min antes do uso do metotrexato. O uso de ácido fólico parece não diminuir as náuseas nas crianças, mas pode diminuir a dose eficaz do metotrexato. Anemia e alterações de enzimas hepáticas como efeito colateral do metotrexato são raras na faixa etária pediátrica.

8 Existe algum exame específico que dê indícios de uma AIJ ser local ou que tenha chance de acometer outras articulações, e até mesmo definir se ela é sistêmica?

Exame específico não existe. Os indícios se uma AIJ será oligoarticular (com até 4 articulações acometidas) ou, poliarticular (com alterações em 5 ou mais articulações), ou sistêmica, são as manifestações clínicas que vão aparecer durante a evolução da AIJ nos seis primeiros meses de doença. O fator reumatoide (FR) na AIJ não tem valor diagnóstico, mas serve para classificar a forma poliarticular com FR positivo que tende a ter uma evolução pior das alterações articulares. O FAN positivo somente indica mais chance de acometimento ocular.

SARAU REUMATOLÓGICO

TABAGISMO E DOENÇAS AUTOIMUNES - HÉRCULES E HIDRA!

O Tabaco é um produto originário da América. Foi introduzido na Europa a partir do século XVI para uso recreacional, mas em pouco tempo foi comercializado como fitoterápico para as mais diversas e bizarras indicações médicas¹. A indústria do fumo é constituída por grupos de multinacionais consolidadas desde o século XIX. O Brasil distingue-se por ser o 2º maior produtor mundial de tabaco, atrás somente da China, e o 1º no ranking mundial de exportações de tabaco em folha há 25 anos².

O tabagismo é responsável por 5 milhões de óbitos/ano. Os casos relacionados a câncer e mortes globais por tabagismo estão reduzindo-se nos países desenvolvidos. Contudo, estima-se que cerca de 450 milhões de óbitos estarão relacionados com o tabagismo, no período entre 2000 a 2050³. As medidas para controle do tabagismo implementadas no Brasil são promissoras. Durante o período de 1990 a 2015 houve uma redução na prevalência do tabagismo em 56,5 e 55,8%, respectivamente para homens e mulheres⁴. Estima-se que 428 indivíduos falecem de câncer de pulmão por dia no Brasil, sendo o gasto anual com as complicações do tabagismo de R\$ 56,9 bilhões⁵.

DOENÇAS AUTOIMUNES:

Os efeitos potencialmente nocivos causado pelo tabagismo tem sido identificados em estudos experimentais em modelos animais e nas avaliações epidemiológicas^{6 7}. Os produtos tabágicos contêm mais de 4000 substâncias que incluem nicotina, carcinógenos (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), compostos orgânicos (acroleínas e outros aldeídos não saturados), solventes e radicais livres⁸.

O efeito do tabagismo nas doenças autoimunes é complexo e ainda pouco esclarecido. O hábito de tabagismo pode ter um efeito protetivo na doença de Crohn; doença de Behçet; colangite esclerosante primária; tireoidite de Hashimoto⁹. Por outro lado, pode representar um fator para risco de exacerbação ou piora na artrite reumatoide; retocolite ulcerativa; espondilite anquilosante; lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla; cirrose biliar primária; hepatite autoimune; esclerose sistêmica; doença de Graves; diabetes



Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Medicina Interna
Universidade de Brasília (UnB)
E-mail:
leopoldo.luiz@uol.com.br



mellitus tipo 1; vasculites e artrite psoriásica/psoríase⁹. Contudo, deve ser ponderado os riscos cardiovasculares e cancerígenos dos produtos tabágicos naquelas condições em que a nicotina pode ter um efeito benéfico.

ARTRITE REUMATOIDE (AR)

O tabagismo é o fator externo mais descrito como gatilho para o desenvolvimento de AR. Existem modelos experimentais de AR confirmando esse efeito do tabagismo, provavelmente pela via do alcaloide 5-hidroxi-2-metil-piridina¹⁰. Os mecanismos moleculares ainda não foram esclarecidos, mas é possível que HLA específicos, citocinas pro-inflamatórias e células apresentadoras de antígenos contribuam no desenvolvimento de AR⁹.

A mortalidade nos pacientes com AR é 3 vezes maior nos indivíduos tabagistas, quando comparados com os não fumantes. A maior mortalidade está associada as 21 condições patológicas causadas pelos produtos do cigarro¹¹. Outro fator é que os produtos do tabaco reduzem a eficácia do MTX e do anti-TNF¹¹. Os pacientes tabagistas com AR possuem uma forma agressiva com mais erosão.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O risco de desenvolver LES é cerca de 1,5 vezes maior nos fumantes do que no grupo controle¹². O tabagismo está associado com piora da qualidade de vida e maior morbimortalidade nos pacientes com LES¹³. Ricardo Monte e cols, da UERJ, identificou efeitos crônicos cumulativos maiores em paciente com LES tabagistas¹⁴.

O tabagismo pode ser o gatilho para as formas cutâneas de LES e de manifestações sistêmicas extra-cutâneas^{15 16}. Estudos de coorte identificaram que o tabagismo (> 10 maço-anos) determina um risco significativamente maior de apresentar DNA e LES, do que os não fumantes^{7 17}, o que permite associar os produtos do cigarro na sua fisiopatogenia.

O tabagismo pode influenciar os fenômenos pró-trombóticos. Resultados do estudo de coorte LUMINA (Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture) identificaram que o tabagismo é um preditor de

eventos trombóticos nos pacientes com LES¹⁸.

A recomendação recente do EULAR é de interromper o tabagismo, principalmente nos indivíduos com manifestações dermatológicas¹⁹.

ESCLEROSE SISTÊMICA

A pneumopatia intersticial associada à esclerose sistêmica apresenta pior prognóstico nos pacientes tabagistas (HR de 1,71)²⁰. Champtiaux e cols sugerem que a combinação de fibrose pulmonar e enfisema apresentaram uma maior frequência de hipertensão pulmonar e menor sobrevida quando comparados apenas nos indivíduos com pneumopatia intersticial²¹. A interrupção do tabagismo pode reduzir a evolução desfavorável desse subgrupo de pacientes com esclerose sistêmica.

Os produtos da fumaça do cigarro podem contribuir para o aumento da pressão da artéria pulmonar. O tabagismo pode induzir a proliferação dos músculos lisos da túnica média dos vasos pulmonares. Outro fator identificado foi a redução na produção da expressão de óxido nítrico sintetase endotelial, nos indivíduos expostos a fumaça tabágica²².

CONCLUSÃO:

Interromper o tabagismo reduz alguns marcadores inflamatórios sistêmicos e produtos de radicais livres após 12 meses de acompanhamento²³. Esses resultados ainda não foram avaliados em pacientes com doenças autoimunes, mas pode se inferir que esses resultados possam ser estendidos a todo esse grupo.

Para o controle da dependência a nicotina a maioria dos pacientes necessita de implementação de terapia cognitivo-comportamental apoiada por suporte farmacológico²⁴. Segundo Eric Kandel, renomado Nobel de Medicina, a nicotina pode atuar como um portal para dependência a droga em qualquer das suas formas de apresentação (passivo, ativo, eletrônicos, etc.)²⁵. Especula-se que a hiperacetilação, produzida pela nicotina, possa facilitar o efeito de dependência ao álcool e a cannabis²⁵. Essa propriedade da nicotina deve ser considerada no manuseio dos indivíduos jovens com doenças autoimunes²⁶.

A introdução dos cigarros eletrônicos, com diferentes sabores e aromas, ainda não foi avaliada nos pacientes com doenças autoimunes. Contudo, possivelmente os produtos utilizados nesses dispositivos sejam nocivos à saúde, particularmente na disfunção e/ou lesão das células endoteliais²⁷.

O escritor/oncologista Drauzio Varella alerta que “O negócio da indústria tabaqueira é vender cigarro barato, para tornar dependentes de nicotina o maior número possível de crianças e adolescentes. No futuro, eles desenvolverão doenças crônicas que consumirão recursos do SUS e elevarão as mensalidades dos planos de saúde. A lógica é perversa: a sociedade arca com os prejuízos, eles ficam com os lucros”²⁸.

Recentemente, o fabricante do Marlboro, a British Tobacco Company, intensificou a sua propaganda subliminar criando um consórcio com a Ferrari, a icônica escuderia de Fórmula 1, chamado de Missão Winnow, cujo lema é “Por um futuro melhor”²⁹.

O controle do tabagismo é considerado um trabalho hercúleo. O herói grego teve muitas dificuldades quando combateu a Hidra. (Figura) Esse foi o segundo trabalho de Hércules. Ele foi mandado para os pântanos de Lerna, local aonde habitava a hidra, O monstro tinha nove cabeças, sendo a do meio imortal. Hércules esmagava essas cabeças com sua clava, mas em lugar da cabeça destruída, nasciam duas outras de cada vez. No final, o semideus venceu, as custas do uso muita técnica e perseverança!



Figura: Hércules e a Hidra de Francisco de Zurbarán (1634), Museu do Prado, Madrid, Espanha 30.

REFERÊNCIAS

1. Kang L, Pedersen N. Quackery. A brief history of the worst ways to cure everything. Workman Publishing Company, Inc. New York. 83-94, 2017.
2. <https://www.produtorsouzacruz.com.br/noticias/produtor-de-tabaco> (Acessado em 16 de junho de 2019).
3. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. Nature Rev Cancer . 2009;9:655–64.
4. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet;389:1885-906.
5. Alves L. Brazil sues cigarette manufactures for public health costs. Lancet. 2019;393:2187.
6. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?.

Lupus. 2006;15:737–45.

7. Strickland FM, Li Y, Johnson K, Sun Z, Richardson BC. CD4(+) T cells epigenetically modified by oxidative stress cause lupus-like autoimmunity in mice. *Autoimmunity*. 2015;62:75–80.

8. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? *Autoimmunity*. 2005;38:541–7.

9. Perricone C, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A. Smoke and Autoimmunity: The Fire Behind the Disease. Elsevier Inc. Academic Press. 2019; 37: 383-415.

10. Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J e cols. 5-Hydroxy-2-methylpyridine isolated from cigarette smoke condensate aggravates collagen-induced arthritis in mice. *Biol Pharm Bull* 2018;41:877-84.

11. Roodenrijs NMT, Goes MCV, Welsing PMJ, Tekstra J e cols. Is prediction of clinical response to methotrexate in individual rheumatoid arthritis patients possible? A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2019. (ahead of proof); doi: 10.1016/j.jbspin.2019.04.002.

12. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles- Knight D, Petri M e cols. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849–57.

13. Cheng L, Qian L, Xu ZZ e cols. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:445-449.

14. Montes RA, Luiz O. Mocarzel, Pedro G. Lanzieri e cols. Smoking and its association with morbidity in systemic lupus erythematosus evaluated by the systemic lupus international collaborating clinics/ American College of Rheumatology damage index: preliminary data and systematic review. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:441-448.

15. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E e cols. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012;21:241–50.

16. Koskenmies S, Jarvinen TM, Onkamo P, Panelius J e cols. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* 2008;17:337–47.

17. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S e cols. Cigarette Smoking and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus, Overall and by Anti-Double Stranded DNA Antibody Subtype, in the Nurses' Health Study Cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:196–202.

18. Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, Baethge BA e cols. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of

thrombotic events. *Rheumatol*. 2005;44:1303–7

19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M e cols. Uptodate of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.

20. Bergamasco A, Nadine Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019; 11: 257–273

21. Chamtiaux N, Cottin V, Chassagnon G, Chaigne B, e cols. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: A syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin Arthritis Rheum*. S0049-0172(17)30511-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.011. [Epub ahead of print].

22. Orcholski ME, K, C, Halley Tsai H e cols. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a primer for clinicians and scientists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314: L967–83.

23. King CC, Piper ME, Gepner AD, Fiore MC e cols. Longitudinal impact of smoking and smoking cessation on inflammatory markers of cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Feb; 37(2): 374–379.

24. Oliveira, GMM, Mendes M, Dutra OP, Achutti A e cols. 2019: Recomendações para a redução do consumo de tabaco nos países de língua portuguesa - posicionamento da Federação das Sociedades de Cardiologia de Língua Portuguesa. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112:477-86.

25. Kandel ER, Kandel DB. A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *N Engl J Med* 2014; 371:932-43.

26. <https://resident360.nejm.org/curbside-consults/e-cigarettes-the-basics-use-in-smoking-cessation-and-the-adolescent-epidemic-with-dr-jonathan-winickoff> (acessado em 16 de junho de 2019)

27. Freedman JE; Trivedi CM. The adverse vascular effects of E-cigarettes. *Smoke without the fire*. *JACC*. 2019; 73:2738-9.

28. Drauzio Varella. Cigarro barato. <https://www1.folha.uol.com.br/colunas/drauziovarella/2019/05/cigarro-barato.shtml> (acessado em 16 de junho de 2019)

29. <https://www.missionwinnow.com/scuderia-ferrari/> (acessado em 16 de junho de 2019).

30. Hércules e a Hidra de Francisco de Zurbarán (1634), Museu do Prado, Madrid, Espanha. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Hércules_lucha_con_la_hidra_de_Lerna%2C_por_Zurbarán.jpg. Acessado em 16 de junho de 2019.

ARTIGOS COMENTADOS

1

CROSS-SECTIONAL SCREENING STUDY FOR LEISHMANIA DNA AND ANTIBODIES IN BIOLOGIC-TREATED PSORIASIS PATIENTS LIVING IN AN AREA ENDEMIC FOR LEISHMANIASIS.

Kurizky PS, Gomes CM, Cesetti MV, Martins GA, Regattieri NAT, Marianelli FF, Sevilha Santos L, Medeiros Silva V4, de Paula NA5, Frade MAC5, Freitas E6, da Mota LMH. *Br J Dermatol*. 2019 Jul 1. doi: 10.1111/bjd.18262. [Epub ahead of print]

Trata-se de um estudo inédito, de grande importância para os médicos brasileiros que tratam pacientes imunossuprimidos, considerando a epidemiologia do nosso país para antroponozoonoses. Foi realizado um estudo transversal, com o objetivo de avaliar o risco de leishmaniose em pacientes com psoríase e artrite psoriásica residentes em região endêmica para a infecção, através de avaliação clínica e complementar (PCR, PCR em tempo real e sorologia). Foram avaliados 311 pacientes, comparando pacientes em uso de imunobiológicos, metotrexato, tratamento não imunossupressor sistêmico e controles saudáveis. O estudo mostrou que o uso de imunossupressores não foi uma variável significativa, e embora o número de pacientes em uso de anti-interleucinas tenha sido insuficiente para determinar um efeito protetor destas medicações frente aos outros imunossupressores, nenhum exame positivo foi identificado neste grupo de pacientes. A história de contato com leishmaniose canina foi a única variável que influenciou significativamente a ocorrência da positividade dos exames de rastreamento, mostrando que o controle dos vetores pelos pacientes imunossuprimidos provavelmente seja o suficiente para garantir uma baixa prevalência de infecção nestes pacientes.



Dra. Ana Paula Monteiro Gomides Reis

Mestrado e doutorado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília - UnB

Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Brasília - UniCeub

Membro das Comissões de artrite reumatoide e doenças infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR



Dra. Licia Maria Henrique da Mota

Orientadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília - UnB

Coordenadora da Coorte Brasília de Artrite Reumatoide do Hospital Universitário de Brasília - HUB/UnB

Coordenadora da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia

IMPACT OF SYNTHETIC AND BIOLOGICAL IMMUNOMODULATORY THERAPY ON THE DURATION OF 17DD YELLOW FEVER VACCINE-INDUCED IMMUNITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS.

Ferreira CC, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhães V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli LRDV, Torres K, Freire LC, da Costa-Rocha IA, Oliveira ACV, Maia MLS, de Lima SMB, Domingues CM, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, da Mota LMH. *Arthritis Res Ther.* 2019 Mar 14;21(1):75. doi: 10.1186/s13075-019-1854-6.

Artigo inédito e de grande relevância, por avaliar a possível influência do tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) na duração da imunidade protetora específica da febre amarela, em pacientes brasileiros com artrite reumatoide, residentes em área endêmica.

A avaliação de 122 pacientes com AR e 256 controles demonstrou que a terapia combinada com MMCD sintéticos convencionais e biológicos induziu uma depleção prematura nos principais determinantes da resposta protetora da vacina, com níveis de soropositividade por teste de neutralização em placa (PRNT) diminuídos entre 5 e 9 anos e memória efetora prejudicada em células T CD8 + até 1 a 5 anos após a vacinação 17DD-YF.

Tais achados poderiam apoiar a alteração do calendário de vacinação dessa população, com a possibilidade de uma dose de reforço planejada com a suspensão do MMCD biológicos nos casos em que isso for permitido, mesmo antes dos 10 anos após a vacinação com 17DD-YF. O benefício de uma dose de reforço planejada deve ser avaliado em estudos posteriores.

ADVANCES IN UNDERSTANDING THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Anthony L. Komaroff, *JAMA.* Publicado on line em 05 de julho de 2019. doi:10.1001/jama.2019.8312

Este artigo publicado recentemente no JAMA foi escrito com base nas discussões ocorridas em uma conferência de 2 dias sobre o assunto. Nesta atualização foram documentadas os recentes avanços na síndrome da fadiga crônica (SFC), também conhecida como encefalomielite miálgica (EM).

O autor destaca as principais alterações orgânicas demonstradas nas pesquisas realizadas nos últimos anos. O sistema nervoso central e autônomo apresentam alterações diversas que culminam com o comprometimento dos eixos sistema límbico-hipotálamo-hipófise e regulação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Exames como a tomografia por emissão de pósitrons anormal e espectroscopia por ressonância magnética vem mostrando evidências de neuroinflamação (particularmente nas células da microglia). Estudos de metabolômica tem revelado várias anormalidades incluindo evidências de estresse oxidativo e estresse nitrosativo.

Alterações imunológicas também já foram demonstradas principalmente nos primeiros 3 anos de doença sendo os mais comumente descritos o aumento de células T CD8 + citotóxicas ativadas, alterações de funcionamento das células NK e elevação de citocinas.

Apesar das inúmeras anormalidades relatadas com pacientes com EM / SFC, ainda não há tratamento disponível

LONG-TERM DRUG THERAPY AND DRUG DISCONTINUATIONS AND HOLIDAYS FOR OSTEOPOROSIS FRACTURE PREVENTION: A SYSTEMATIC REVIEW

Howard A. Fink, Roderick MacDonald, Mary L. Forte, Christina E. Rosebush, Kristine E. Ensrud, John T. Schousboe et al. *Ann Intern Med.* 2019; 171 (1): 37-50 DOI: 10.7326/M19-0533

Para tentar avaliar os benefícios das “férias” (drug holidays) no uso de bifosfonatos foi realizada esta nova revisão sistemática que analisou 48 estudos com mulheres na pós menopausa e homens com mais de 50 anos.

Em mulheres com osteoporose, 4 anos de alendronato reduziram fraturas clínicas e fraturas vertebrais radiográficas (força moderada de evidência).

Bifosfonatos de longa duração mostraram um risco aumentado de fraturas femorais atípicas e osteonecrose da mandíbula (força de evidência baixa).

Após 3 a 5 anos de tratamento, a continuação do bifosfonados reduziu as fraturas vertebrais mas não houve redução de fraturas não vertebrais em mulheres. Ensaio com dados em homens foram escassos. Nenhum trabalho comparou tratamentos sequenciais ou diferentes durações de suspensão de drogas.

Parece que o tratamento a longo prazo com bifosfonatos pode aumentar o risco de eventos adversos raros mas por outro lado continuar o tratamento para além de 3 a 5 anos também pode reduzir o risco de fraturas.

Até que existam estudos bem planejados a decisão de continuar ou descontinuar o uso de bifosfonatos deve ser baseada no risco de fraturas futuras.

EFFECT OF TANEZUMAB ON JOINT PAIN, PHYSICAL FUNCTION, AND PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF OSTEOARTHRITIS AMONG PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP OR KNEE. A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Thomas J. Schnitzer, Richard Easton, Shirley Pang, Dennis J. Levinson, Glenn Pixton, Lars Viktrup et al. *JAMA.* 2019;322(1):37-48. doi:10.1001/jama.2019.8044

O tanezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado em investigação para o tratamento da osteoartrite. Este ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego avaliou 698 pacientes com osteoartrite de quadril ou joelho.

O tanezumabe subcutâneo foi administrado com 2 doses diferentes em intervalos de 8 semanas e comparados ao placebo. Houve melhora estatisticamente significativa no grupo em uso do medicamento nos parâmetros relacionados a dor articular, função física e avaliação global do paciente. Entretanto os doentes tratados com tanezumab apresentaram maior número de substituições totais das articulações e osteoartrite com progressão rápida.

Desta forma novas pesquisas são necessárias para determinar a importância clínica desses resultados.



SBR 2019

36º CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA

CENTRO DE EVENTOS DO CEARÁ
04 A 07 DE SETEMBRO

Participe do maior congresso de Reumatologia do país

Uma celebração dos 70 anos da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Teremos networking com convidados internacionais e uma programação científica e cultural riquíssima, em um dos destinos mais procurados do Brasil, a Terra da Luz, Fortaleza.

Faça sua inscrição até 31/08 e economize até 20%

Inscrições no site
www.sbr2019.com.br

PROMOÇÃO



REALIZAÇÃO



PATROCÍNIO PLATINUM



PATROCÍNIO GOLD



PATROCÍNIO SILVER



PATROCÍNIO BRONZE



ORGANIZAÇÃO

