



EDITORIAL

Que 2019 renove ainda mais nossas esperanças e traga a realização de todos os nossos melhores desejos.

O ano de 2018 tem sido de muitos desafios para o nosso país, particularmente para a economia e para a política. Esses desafios tiveram grandes consequências para o exercício da medicina em geral, e da reumatologia, em particular. Com muita dedicação e união da equipe do RADAR SBR e o apoio da diretoria da nossa Sociedade, conseguimos superar os obstáculos que nos foram apresentados. Como bônus pelo trabalho produzido, a equipe do RADAR SBR recebe, a partir desta edição, a contribuição valorosa do seu mais novo membro, o Prof. Dr. Eduardo Paiva. O RADAR SBR torna-se assim mais abrangente, com mais um novo olheiro da literatura que interessa ao reumatologista.

Mantendo o foco em pesquisa básica, translacional e clínica com potencial interesse para a prática do reumatologista, trazemos nesta edição assuntos variados que englobam desde os novos entendimentos dos mecanismos de ação dos glicocorticoides e também um olhar sobre o que caracteriza o efeito nocebo na reumatologia, passando pela ação da hidroxiclороquina no lúpus neonatal e culminando com destaques acerca dos sinais de alerta na lombalgia, o potencial uso de novos imunobiológicos no manejo do lúpus eritematoso sistêmico, a participação de mecanismos de sensibilização nociceptiva em pacientes com AR e as estratégias para manejo da artrite indiferenciada precoce.

Esta edição fecha os trabalhos do ano de 2018 e saúda 2019 com muitas expectativas e demandas mais otimistas. Com o mesmo otimismo e sentimento de missão cumprida, agradecemos aos nossos leitores e a todos os envolvidos no cumprimento de nossa tarefa: trazer informação da medicina baseada em evidência que tenha implicação prática no exercício da reumatologia. Tenhamos todos uma boa leitura e um excelente ano novo!

Muito obrigado.

Charles Heldan de Moura Castro
Edgard Torres dos Reis Neto
Eduardo dos Santos Paiva
Thauana Luiza de Oliveira





Sociedade Brasileira de
Reumatologia

Diretoria Executiva da SBR

Gestão 2018-2020

Presidente

José Roberto Provenza

Secretário

José Eduardo Martinez

1º Secretário

Dawton Torigoe

2ª Secretária

Sandra Hiroko Watanabe

Tesoureiro

Luiz Carlos Latorre

Vice-tesoureiro

Eduardo de Souza Meirelles

Diretor Científico

Eduardo dos Santos Paiva

Ouvidor

Cesar Emile Baaklini

Presidente Eleito

Ricardo Machado Xavier

RADAR SBR

Coordenação editorial

Charles Heldan de Moura Castro, CRM SP 76801

Edgard Torres dos Reis Neto, CRM SP 114511

Thauana Luiza de Oliveira, CRM SP 152304

Sociedade Brasileira de Reumatologia

Av. Brig. Luís Antônio, 2.466, conjuntos 92/93/94

01402-000 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3289-7165 / 3266-3986

www.reumatologia.org.br

@ contato@reumatologia.org.br

@ boletimsbr@hotmail.com



Representante na Panlar

Adil Muhib Samara

Antônio Carlos Ximenes

Cesar Emile Baaklini

Maria Amazile Ferreira Toscano

Representante no Ministério da Saúde

Ana Patrícia de Paula - Brasília

Georges Basile Christopoulos

Mário Soares Ferreira

Representante na AMB

Eduardo de Souza Meirelles

Luís Piva Júnior

Rina Dalva Neubarth Giorgi

Regulação da remodelação óssea: novos papéis para velhos conhecidos

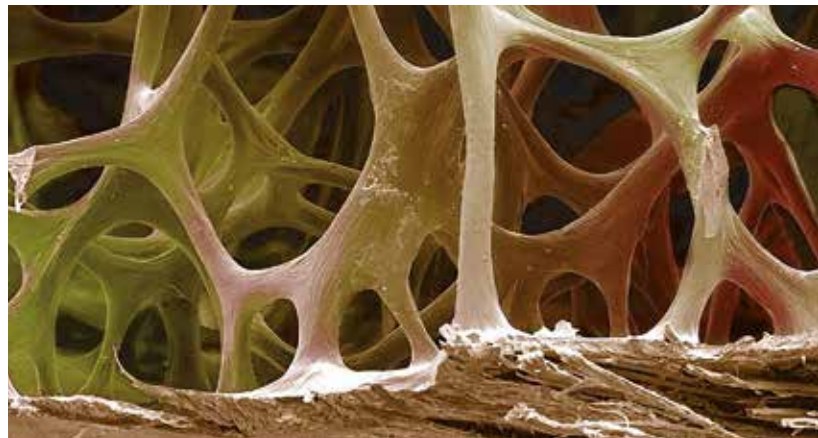
Nas últimas duas décadas tem sido reconhecido que uma tríade de moléculas pertencentes a superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) desempenha papel central na regulação da remodelação óssea. A tríade consiste do receptor do fator nuclear κ B (RANK), o seu ligante natural, o ativador do receptor do fator nuclear κ B (RANKL ou ligante do RANK) e a osteoprotegerina (OPG), antagonista natural do RANKL. O RANKL ativa o receptor RANK na superfície de precursores do osteoclasto e em osteoclastos maduros, ativando a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. Por sua vez, a OPG captura e neutraliza o RANKL, inibindo a sua sinalização.

Pesquisa recente, publicada na prestigiosa Nature, mostra um novo papel para o RANKL na fisiologia do tecido ósseo. Foi demonstrado a participação da sinalização reversa do RANKL sobre a regulação da remodelação óssea. O estudo estabelece um novo papel para o RANKL, promovendo a ligação entre a reabsorção e a formação ósseas.

A superfamília do TNF é um grupo de proteínas que atuam como moléculas de sinalização bidirecionais e produzem sinalização reversa intracelular. Os osteoblastos eram considerados os principais produtores de RANKL; entretanto, evidências crescentes sugerem que os osteócitos são a principal fonte de RANKL durante a remodelação óssea. Os autores partiram da hipótese de que o RANKL produzido pelo osteoblasto poderia ter um papel fisiológico diferente do RANKL produzido pelo osteócito.

O estudo demonstrou que os osteoclastos em maturação produziam e secretavam o RANK vesicular (vRANK), o qual se liga ao RANKL produzido por osteoblastos e ativa a sinalização reversa através do Runx2. A estimulação também aumentou a mineralização dos osteoblastos. Em outras palavras, o RANK vesicular produzido por osteoclastos tem ação ativadora da formação óssea através do RANKL produzido por osteoblastos via sinalização reversa nessas células.

Utilizando modelo de deleção gênica, os autores criaram um modelo de camundongo (Rank^{f29A}) para suprimir a sinalização reversa do RANKL, enquanto a sinalização direta (para frente)





era preservada. A sinalização direta do RANKL é aquela que desencadeia a osteoclastogênese. Quando o RANKL recombinante foi administrado, a maturação de osteoclastos em ambos os camundongos Rankl^{IP29A} e tipo selvagem foi aumentada; no entanto, a formação óssea foi comprometida em camundongos Rankl^{IP29A} em comparação com controles do tipo selvagem. Esses resultados sugerem que a sinalização reversa do RANKL produzido por osteoblastos está envolvida na ligação entre reabsorção e formação óssea.

A sinalização reversa do RANKL foi também testada como alvo terapêutico em modelo de camundongo ovariectomizado. Os autores comprovaram que a ativação da sinalização reversa do RANKL estimula a formação óssea. Esses achados indicam que o RANKL é um acelerador do turnover ósseo, não apenas um ativador da reabsorção óssea.

Ikebuchi, Y. *et al.*

COUPLING OF BONE RESORPTION AND FORMATION BY RANKL REVERSE SIGNALLING.

Nature 561, 195–200 (2018).

Novas recomendações EULAR para o manejo da osteoartrite de mãos

O EULAR (European League Against Rheumatism) publicou recente recomendação para o tratamento da osteoartrite da mão (OA). A recomendação constitui a primeira atualização das recomendações previamente publicadas em 2007 e instrui que o tratamento da OA da mão deve incluir exercícios, órteses, sulfato de condroitina e antiinflamatórios não-hormonais (AINHs) tópicos. Os glicocorticoides devem ser usados somente em casos específicos e medicamentos biológicos não devem ser usados de forma alguma.

A atualização é muito bem vinda uma vez que a recomendação anterior de 2007 consiste principalmente em consenso por opinião de especialistas, devido a dados limitados de ensaios clínicos naquele momento. Desde então, uma variedade de agentes farmacológicos (medicamentos modificadores do curso da doença – em inglês, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs – convencionais, biológicos e sintéticos, AINHs e glicocorticoides orais) e terapias não farmacológicas (por exemplo, órteses de polegar) foram testadas e incluídas.

Como tal, as recomendações 2018 do EULAR consistem em 5 novos princípios gerais e 10 recomendações reformuladas para o tratamento da OA de mãos.

Os 5 princípios advogam que o tratamento da OA de mãos tem por objetivo maximizar a função e minimizar a dor, e englobam uma abordagem terapêutica multidisciplinar que deve incluir o autogerenciamento do paciente e um foco nas opções não farmacológicas.

As 10 recomendações incluem exercícios com as mãos, uso do sulfato de condroitina, auxílio de órteses, aplicação tópica de AINHs em vez de tratamento sistêmico e uso geralmente limitado de todos os analgésicos orais.

Indiscutivelmente, a adição nova mais importante, no entanto, é a recomendação de que devemos evitar o uso de DMARDs convencionais e biológicos para pacientes com OA da mão. Na prática clínica, DMARDs sintéticos convencionais ou mesmo DMARDs biológicos são prescritos ocasionalmente para pacientes com OA inflamatória ou erosiva grave. No entanto, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrando que esses DMARDs não são eficazes. Ensaios duplo-cego randomizados e controlados contra placebo com hidroxiquina, anti-IL-1 e diferentes inibidores do TNF não demonstraram a eficácia desses DMARDs em pacientes com OA da mão.

A força das recomendações contra o uso de glicocorticoides no tratamento da OA de mãos não é totalmente clara, devido aos dados clínicos limitados. A recomendação menciona que os glicocorticoides ‘geralmente não devem ser usados’, reconhecendo que em casos específicos onde, por exemplo, a inflamação articular está presente, a injeção intra-articular com glicocorticoides ainda pode ser uma opção terapêutica.

De forma geral, as novas recomendações reforçam o papel das terapias não farmacológicas no tratamento da OA de mãos. O estudo reforça o sentimento de reumatologistas em todo mundo acerca da diversidade de fenótipos e da necessidade de melhores ferramentas para o tratamento de pacientes com OA de mãos.

Kloppenborg M, Kroon FP, Blanco FJ, *et al.*

2018 UPDATE OF THE EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF HAND OSTEOARTHRITIS.

Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 28 August 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.

Entendendo o efeito dos glicocorticoides no tratamento da artrite: sempre uma nova surpresa

Apesar de estar disponível há quase 70 anos, estamos apenas começando a entender o mecanismo de ação dos glicocorticoides, classe de medicamentos essencial no manejo da artrite reumatoide (AR). Uma série de estudos usando modelos *in vivo* recentemente publicada teve por objetivo investigar como os glicocorticoides reduzem a inflamação articular no modelo de artrite induzida por transferência de soro (AITS). Foram usadas duas estratégias: quimeras de medula óssea (geradas pela irradiação de camundongos para destruir células imunes e em seguida usando células doadoras para repovoar a medula) e deleção gênica indutível do receptor de glicocorticoide (gene *NR3C1*) usando um sistema Cre-lox indutível por tamoxifeno. Essas estratégias permitiram gerar camundongos com deleção seletiva do receptor de glicocorticoide no compartimento hematopoiético ou no estroma medular. A ausência do receptor de glicocorticoide nas células hematopoiéticas não teve efeito sobre a capacidade da dexametasona em suprimir o edema e a inflamação



das articulações no modelo de AITS. No entanto, a ausência do receptor de glicocorticoide no compartimento estromal tornou os camundongos não responsivos aos efeitos antiinflamatórios da dexametasona.

Em modelo alternativo de AR em camundongos denominado artrite induzida por adjuvante (AIA), os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticoides são dependentes da presença do receptor de glicocorticoide nas células T, nas quais as respostas do tipo TH17 parecem ser os alvos principais. No modelo de AIA parece não haver contribuição dos receptores de glicocorticóides presentes no estroma. O cenário parece ser um pouco mais complexo uma vez que achados de outros modelos inflamatórios sugerem que os receptores de glicocorticoides no interior dos macrófagos são cruciais para o mecanismo de ação dos glicocorticoides. Esses estudos destacam o fato de que, embora os glicocorticoides tenham efeitos terapêuticos semelhantes em diferentes modelos inflamatórios, esses efeitos podem ser mediados por diferentes tipos de células. Como cada um desses modelos animais se traduz na situação clínica da AR e doenças articulares relacionadas ainda permanece por ser entendido.

Embora não seja tradicionalmente considerado um alvo importante dos glicocorticóides, o estroma medular parece agora implicado como alvo da ação dos glicocorticoides na artrite. Camundongos com deleção dos receptores de glicocorticóides em condrócitos têm inflamação exagerada nos modelos AIA e AITS, destacando um possível papel antiinflamatório da sinalização dos glicocorticoides em condrócitos na artrite. Paradoxalmente, a sinalização dos glicocorticóides em osteoblastos parece ser pró-inflamatória: o bloqueio do receptor de glicocorticoide resulta em redução da inflamação em camundongos com AITS. As células estromais parecem regular a inflamação por meio da polarização dos macrófagos em direção a um fenótipo supressor, caracterizado pela expressão de marcadores antiinflamatórios. Ainda não está claro como os condrócitos ou osteoblastos afetam a inflamação. Esses resultados indicam que vários tipos de células estromais (fibroblastos sinoviais, condrócitos e osteoblastos), além das células imunes, podem mediar os efeitos dos glicocorticoides na inflamação articular.

Outro ponto importante de regulação da ação dos glicocorticoides é a enzima que metaboliza os glicocorticoides, a 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1). Esta enzima amplifica a sinalização do glicocorticoide através da ativação local de glicocorticoides a partir de precursores inativos, e é fundamental para a conversão de glicocorticoides inativos, como a cortisona e a prednisona, em seus metabolitos ativos, cortisol e prednisolona. É importante lembrar que a 11 β -HSD1 não metaboliza a dexametasona. Camundongos com deleção da 11 β -HSD1 desenvolvem inflamação articular exagerada em modelos agudos e crônicos de artrite.

O novo achado do estudo de Koenen e colaboradores mostrando que o estroma pode ser um alvo importante abre a perspectiva de desenvolver medicamentos que tenham os efeitos benéficos anti-inflamatórios dos glicocorticoides, sem os seus efeitos adversos. As primeiras tentativas de desen-

volver glicocorticoides mais seletivos, conhecidos como agonistas seletivos dos receptores de glicocorticoides (SEGRAs), giravam em torno da noção de que os efeitos benéficos dos glicocorticoides eram resultado do receptor de monomérico de glicocorticoide interferir nas vias de sinalização pró-inflamatórias (efeito dito repressor), enquanto os eventos adversos eram o resultado da ligação do receptor de glicocorticoide como um dímero ao DNA (efeito denominado ativador). O estudo de Koenen e colaboradores examinou essa distinção usando camundongos nos quais o receptor de glicocorticoide não conseguia formar um dímero e, como tal, só podia “reprimir” e não “ativar”. Os autores demonstraram que, embora o monômero fosse capaz de suprimir as citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF, IL-1 β e IFN γ , a capacidade do dimerização do receptor de glicocorticoide era essencial para os efeitos antiinflamatórios desses fármacos. Este achado ilustra que a visão simplista de que a repressão é boa e que a ativação é ruim não é sustentável como base para o desenvolvimento de SEGRAs. Dessa forma, deveríamos desenvolver SEGRAs direcionados seletivamente para as células estromais? Provavelmente esta não será uma abordagem principal, uma vez que os efeitos adversos mais proeminentes dos glicocorticoides (osteoporose, osteonecrose, miopatia e afinamento da pele) manifestam-se através das funções das células estromais. De qualquer modo, este estudo aponta para as diversas facetas da ação dos glicocorticoides e sugerem novas opções para otimizar sua eficácia.

Koenen M, Culemann S, Vettorazzi S, *et al.*
GLUCOCORTICOID RECEPTOR IN STROMAL CELLS IS ESSENTIAL FOR GLUCOCORTICOID-MEDIATED SUPPRESSION OF INFLAMMATION IN ARTHRITIS.
Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:1610-1618.

Efeito nocebo: como podemos minimizar e contribuir para a eficácia das intervenções médicas

O efeito nocebo, ao contrário do placebo, pode contribuir para resultados terapêuticos indesejados, e é um fenômeno complexo que reflete as conexões entre os aspectos médicos e cognitivos de todo tratamento.

As consequências do efeito nocebo podem incluir a piora do quadro algico e o aparecimento de sintomas subjetivos como fadiga, sonolência, cefaleia, tonteira e outros sintomas desagradáveis induzidos pelas expectativas negativas dos pacientes. Esse efeito chega a ser tão poderoso que indiretamente pode cancelar os benefícios das intervenções terapêuticas. E esse efeito não se deve apenas à administração de substâncias inertes durante um estudo, por exemplo. Em nosso dia-a-dia, durante a nossa assistência aos pacientes, pode ocorrer sem que tenhamos qualquer intenção, até mesmo devido à forma como nos expressamos ao informar o paciente sobre diversos aspectos de um tratamento.

Saber sobre o mecanismo do efeito nocebo e o quanto im-



portante é o seu impacto pode evitar que pacientes sejam caracterizados como manipuladores e até mesmo difíceis e histéricos. Além disso, na nossa prática como reumatologistas, pode explicar alguns efeitos adversos ocasionados pela troca de um biológico por um biossimilar, por exemplo, ou a impressão de que o uso de uma medicação oral possa ser menos potente e eficaz que outra endovenosa. Um dos principais fatores de risco para o efeito nocebo é exatamente a interação médico-paciente, seguida da relação entre o paciente e outros indivíduos de sua comunidade e os fatores ambientais, além das características não farmacológicas contextuais de cada tratamento. É por isso que experiências negativas de um indivíduo com um determinado medicamento, relatadas em blogs e outras fontes de informação consultadas via internet, podem predispor um paciente ao efeito nocebo e fazer com que a medicação não seja tolerada. As nossas palavras, como médicos aconselhadores sobre o tratamento, são poderosas ferramentas que podem contribuir para que o mesmo seja bem-sucedido ou não. É por esse risco de efeito nocebo que, no momento de esclarecer e informar os pacientes sobre os potenciais riscos de um tratamento, temos a responsabilidade de definir os riscos e benefícios de compartilhar essa informação, ou seja, o benefício de fornecer todo e qualquer dado sobre potenciais eventos adversos deve ser ponderado quanto ao risco de se causar um efeito nocebo, o que pode resultar na descontinuação do tratamento e impedir que o paciente obtenha os benefícios para a sua saúde.

Do ponto de vista evolucionário, a resposta nocebo pode ser considerada como um mecanismo de adaptação, relacionado à indução de experiências somáticas negativas com o intuito de evitarmos comportamentos que nos coloquem em risco. O córtex cingulado anterior parece ser a área do cérebro que em que esse fenômeno é processado.

Para que evitemos o efeito nocebo, a comunicação deve ser centrada no paciente, de modo que o mesmo tenha domínio sobre a doença e seu tratamento. A empatia nessa comunicação pode gerar um sentimento de segurança que poderá ter efeito oposto, tornando-se por si só um poderoso efeito placebo.

Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfikakis PP *et al.*
**NOCEBOS IN RHEUMATOLOGY:
EMERGING CONCEPTS AND THEIR IMPLICATIONS
FOR CLINICAL PRACTICE.**
Nat Rev Rheumatol. 2018 [*Epub ahead of print*].

Hidroxicloroquina e seu efeito protetor no lúpus cutâneo neonatal

A forma cutânea do lúpus neonatal (LCn) pode afetar 5-16% das crianças de mães anti-Ro/La positivas. Em geral, as lesões se resolvem sem deixar cicatrizes, mas podem ser motivo de grande ansiedade para as mães. Sabemos que a hidroxicloroquina (HCQ) pode prevenir reativação do lúpus

eritematoso sistêmico (LES) ao longo da gestação e que a mesma atinge níveis séricos detectáveis no sangue do cordão umbilical. O objetivo desse estudo foi avaliar se a exposição pré-natal à HCQ é capaz de minimizar o risco do LCn.

Foram avaliados dados retrospectivos de três estudos multicêntricos, analisados na forma de caso-controle. Como critérios de inclusão, os recém-nascidos deveriam ser filhos de mães sabidamente anti-Ro/La positivas antes ou no momento da gestação e com idade de aparecimento das lesões de LCn documentada. Além disso, era necessário que todas as medicações utilizadas pela mãe ao longo da gestação fossem conhecidas e que o diagnóstico materno que motivou o uso de HCQ fosse um dentre LES, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, artrite reumatoide ou artrite idiopática juvenil.

Os resultados do uso de HCQ para o recém-nascidos foram positivos: aqueles expostos intra-útero apresentaram uma redução de 60% no risco de LCn. Ademais, houve uma tendência ao retardo do aparecimento das lesões cutâneas.

Esse, portanto, é mais um dentre os inúmeros efeitos benéficos do uso da HCQ na gestação.

Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A *et al.*
**EFFECT OF IN UTERO HYDROXYCHLOROQUINE
EXPOSURE ON THE DEVELOPMENT OF CUTANEOUS
NEONATAL LUPUS ERYTHEMATOSUS.**
Ann Rheum Dis. 2018 [*Epub ahead of print*].

Há aumento de risco de infecção no primeiro ano de vida de crianças expostas a anti-TNF intra-útero? Dados da coorte PAROUS

Nos últimos anos surgiram dados mais consistentes em relação à segurança do uso dos medicamentos anti-TNF durante a gestação. Contudo, a possível imunossupressão que esses agentes possam ocasionar no recém-nascido é motivo de preocupação, uma vez que os inibidores do TNF atravessam ativamente a placenta, particularmente o infliximabe e o adalimumabe, enquanto o etanercepte e o certolizumabe apresentam a menor taxa de transferência materno-fetal. Até o momento, as recomendações do EULAR são de que o uso do infliximabe e do adalimumabe seja interrompido antes da vigésima semana, podendo o etanercepte ser mantido até a trigésima segunda e o certolizumabe até o término da gestação.

O estudo ora comentado avaliou os dados de 2989 gestações da coorte PAROUS (PregnAncies in RA mothers and Outcomes in offspring in the United States), que acompanha crianças nascidas de mães com artrite reumatoide (AR), e os comparou àqueles obtidos de mães saudáveis da base de dados MarketScan. A definição de exposição ao anti-TNF foi ter recebido ao menos uma prescrição de adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe durante o período preconcepção e/ou gestacional. O momento de exposição ao anti-TNF foi categorizado em: 1) exposição em

qualquer momento da gestação; 2) exposição nas últimas doze semanas de gestação; 3) exposição apenas no período preconcepção; 4) recém-nascido de mãe com AR não exposto a anti-TNF e 5) recém-nascido de mãe saudável. Outros dados como o uso de drogas sintéticas e outras comorbidades maternas foram considerados como covariáveis.

A definição de infecção grave do recém-nascido baseou-se na necessidade de ao menos um episódio de hospitalização dentro do primeiro ano de vida. Na análise multivariada, o uso do anti-TNF durante a gestação de mães com AR não se associou a aumento de risco de infecção ao longo do primeiro ano de vida da criança, tendo havido uma tendência para aumento de risco quando o anti-TNF foi o infliximabe. Contudo, na comparação entre os subgrupos, conclusões definitivas não puderam ser tomadas pela amplitude dos intervalos de confiança.

Ainda que esse estudo retrospectivo tenha diversas limitações, os dados foram positivos e contribuem para a nossa tomada de decisão no momento de indicação da manutenção dos anti-TNF ao longo da gestação.

Vinet É, De Moura C, Pineau CA, *et al.*

SERIOUS INFECTIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS OFFSPRING EXPOSED TO TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITORS: A COHORT STUDY.

Arthritis Rheumatol. 2018, 10:1565-1571.

O que há de novo no tratamento da SAF: sempre é bom lembrar!

Após o lançamento do Manual da Síndrome Antifosfolípide pela Sociedade Brasileira de Reumatologia no SBR 2018 no Rio de Janeiro, trazemos ao RADAR artigo de revisão recentemente publicado sobre o tratamento da síndrome antifosfolípide (SAF).

A SAF é uma doença autoimune cuja incidência e prevalência estimadas são de 5 novos casos/100.000/ano e 40-50 casos/100.000 indivíduos, respectivamente. O seu espectro clínico vai muito além das suas manifestações trombóticas e gestacionais e inclui alterações hematológicas (plaquetopenia), neurológicas (migrânea, convulsões, disfunção cognitiva, coreia, mielite transversa, lesões semelhantes à esclerose múltipla), cardiovasculares (doença cardíaca valvar), dermatológicas (livedo reticular, ulceração de pele e necrose), renais (nefropatia da SAF, microangiopatia trombótica, hipertensão arterial) e musculoesqueléticas (osteonecrose e fraturas não traumáticas). Além disso, cada vez mais novos autoanticorpos associados à doença e suas manifestações têm sido descritos e poderão ser incorporados à prática clínica em um futuro não tão distante.

A anticoagulação ainda é o principal tratamento para a doença. Entretanto, cada caso, a depender do espectro da doença, deve ter alvo individualizado. Recentemente, tratamentos baseados em sua fisiopatologia tem sido descritos, como a terapia anti-CD20 (rituximabe), drogas que atuam

na via do complemento (eculizumabe) ou na via mTORR (sirolimus).

Com isso, podemos ver que a SAF caminha muito além de fenômenos trombóticos e anticoagulação. Vale muito a pena a leitura e atualização.

Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M.

MANAGEMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.

Ann Rheum Dis 2018;0:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213846.

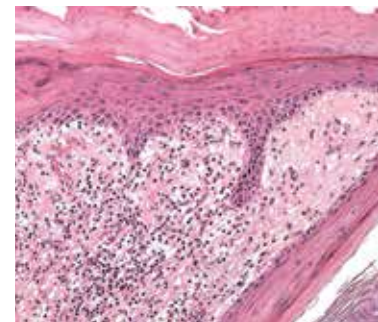
Há espaço para novos tratamentos biológicos no lúpus eritematoso sistêmico?

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune sistêmica com manifestações clínicas e laboratoriais pleomórficas e heterogêneas. Diversas vias inflamatórias estão envolvidas na sua etiopatogenia, entretanto, qual é o ponto inicial ou central responsável pelo início da doença ainda permanece incerto. Com isso, diversos alvos terapêuticos para doença são atualmente fonte praticamente infinita de estudos.

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal com ação sobre a IL-12 e IL-23 aprovado para o tratamento da psoríase em placa, artrite psoriásica e doença de Crohn. Seu efeito foi avaliado associado ao tratamento padrão em 102 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com doença em atividade moderada a grave randomizados para receber o biológico ou placebo em estudo multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, de fase II. Vale ressaltar que foram excluídos pacientes com outras doenças inflamatórias concomitantes (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriásica e psoríase) e aqueles com doença considerada instável ou em progressão, como nefrite lúpica classes III ou IV ativas, vasculite sistêmica ou atividade de sistema nervoso central.

Após 24 semanas de acompanhamento, 62% do grupo ustekinumabe versus 33% do grupo placebo atingiram o índice composto de resposta SRI-4 ($p < 0,05$). Infecções foram os efeitos adversos mais frequentes, porém, sem diferença entre os grupos.

Embora o ustekinumabe adicionado à terapia padrão tenha resultado em melhor controle de atividade de doença, trata-se ainda de estudo de fase II, com exclusão de pacientes com manifestações graves da doença. Outros estudos de fase III e IV com maior número de pacientes são necessários para comprovação de sua eficácia e segurança a fim de que se possa compreender de maneira mais clara qual perfil de pacientes com LES pode se beneficiar da medicação.



Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, *et al.*
**EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB,
AN IL-12 AND IL-23 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH
ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
RESULTS OF A MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND,
PHASE 2, RANDOMISED, CONTROLLED STUDY.**
Lancet 2018; 392: 1330–39.

Porque devemos prestar muita atenção na dor nas costas?

Estima-se que 70% a 90% dos adultos poderão sofrer pelo menos um episódio de dor lombar ao longo de sua vida. Além disso, a lombalgia é uma importante causa de incapacidade e afastamento das atividades profissionais com impacto econômico importante na saúde pública mundial.

A lombalgia é uma condição complexa em que múltiplos fatores estão envolvidos na sua etiopatogenia, incluindo aspectos psicossociais, biofísicos, comorbidades e mecanismos de processamento de dor. Para a maioria das pessoas, atualmente não é possível identificar a principal fonte nociceptiva, sendo frequente na prática clínica diária a dissociação clínico, anatômica e radiológica. Hábitos de vida (tabagismo), obesidade e baixos níveis de atividade física são fatores comumente associados à lombalgia.

Por outro lado, é muito importante ressaltar que a lombalgia pode ser muitas vezes o primeiro e único sintoma de doença sistêmica potencialmente grave. Por isso, devemos ficar atentos sempre aos sinais de alerta (red flags) da lombalgia, tais como: febre, perda de peso, sudorese noturna, caráter inflamatório da dor, início da dor em idade antes dos 18 anos e após os 55 anos, história de trauma recente, uso de droga imunossupressora ou doença que curse com imunossupressão e sinais e sintomas de síndrome da cauda equina.

Em dois artigos de revisão publicados na revista Lancet são descritos de maneira ampla e didática os principais mecanismos envolvidos na lombalgia, suas principais etiologias, seu impacto sócio econômico e na qualidade de vida da população, assim como as principais medidas de tratamento e prevenção.

Trata-se de oportunidade única de trazer evidência científica para prática clínica diária de queixa frequente no consultório dos reumatologistas.

Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, *et al.*
**WHAT LOW BACK PAIN IS AND WHY WE NEED
TO PAY ATTENTION.**
Lancet 2018; 391:2356–2367.

Foster NE, Anema JR, Cherkin D, *et al.*
**PREVENTION AND TREATMENT OF LOW BACK
PAIN: EVIDENCE, CHALLENGES, AND PROMISING
DIRECTIONS.**
Lancet 2018; 391:2368–2383.

O uso de adalimumabe na uveíte relacionada à artrite idiopática juvenil e um novo método para avaliar inflamação ocular

Mais de 20% das crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ) de início precoce, oligo ou poliarticular, com fator reumatoide negativo apresentarão uveíte anterior crônica. Isso acontece também em crianças sem artrite, e com um FAN inespecífico. O tratamento desta uveíte é baseado no uso de corticosteroides (locais e sistêmicos) e metotrexato (MTX). Estudos prévios evidenciaram que a inclusão de adalimumabe (ADA) ao MTX diminui a falha ao tratamento, mas a avaliação da resposta da uveíte utilizando-se a redução de “flare” e “células” na câmara anterior é, de certa maneira, subjetiva.

Nesse estudo, Quartier e colaboradores elaboraram um estudo duplo-cego randomizado para investigar esta questão, com dois aspectos interessantes: o grau de resposta ao adalimumabe em curto prazo e o uso de um método mais objetivo na avaliação da uveíte.

Foram selecionados pacientes acima de 4 anos com uveíte crônica relacionada à AIJ ou com características de uveíte relacionada à AIJ, que ainda estavam em atividade apesar do uso de corticosteroides tópicos e MTX por três meses. A ‘*laser flare photometry*’ (fotometria a laser do flare, LFP), método automatizado que conta fótons na câmara anterior, foi usado para mensurar a atividade de doença. Se o paciente apresentasse mais de 30 fótons por ms, era considerado em atividade.

Os pacientes foram randomizados para receber ADA (24 mg/m² se <13 anos ou 40 mg se >13 anos) a cada duas semanas ou placebo. O desfecho primário era a redução de 30% da inflamação baseado na LFP e a ausência de piora na lâmpada de fenda no segundo mês de tratamento. Após este tempo, todos os pacientes usaram ADA. Houve um efeito importante nos pacientes que usaram ADA: na análise em dois meses, 9 dos 16 pacientes que receberam ADA apresentaram resposta, contra 3 dos 15 que receberam placebo (p=0,038). Não houve efeitos adversos graves mesmo no acompanhamento em longo prazo.

O estudo destaca a utilidade do ADA na falha ao MTX em pacientes com uveíte relacionada com a AIJ e uma nova maneira de avaliação da resposta precoce ao tratamento.

Pierre Quartier, Amandine Baptiste, Véronique Despert, *et al.*
**ADJUVITE: A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED,
PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF ADALIMUMAB IN
EARLY ONSET, CHRONIC, JUVENILE IDIOPATHIC
Arthritis-Associated Anterior Uveitis.** Ann Rheum Dis
2018;77:1003–1011.



Dor na artrite reumatoide: mecanismos em comum com a fibromialgia?

A coexistência da fibromialgia (FM) com a artrite reumatoide (AR) é bem conhecida, com vários trabalhos apontando a dificuldade de avaliação dos pacientes onde a AR coexiste com a fibromialgia. Muitos pacientes queixam-se de dor, mesmo quando há o controle da inflamação com a terapia apropriada. A dor da FM é causada primariamente pela sensibilização do processo nociceptivo. Instrumentos que identificassem este tipo de dor em pacientes com AR seriam úteis para guiar o reumatologista para evitar o aumento da imunossupressão, enquanto se orientam medidas para o correto tratamento da dor por sensibilização central.

Embora com número restrito de pacientes, Basu e colaboradores desenharam estudo recentemente publicado que pode indicar uma maneira bastante simples de abordar este problema. Sabe-se que na FM existe um excesso de conectividade entre a ínsula (área cerebral pertencente ao sistema límbico e muito ativa na dor crônica) e o 'default mode network' (DMN), que é o conjunto de áreas ativas no encéfalo quando este está "em repouso", isto é, sem uma tarefa cognitiva específica. Os autores partiram da hipótese de que os pacientes com AR com um escore elevado na escala de "fibromyalginess" teriam mais anormalidades na conexão ínsula-DMN, como aquelas observadas em pacientes com FM.

A escala de "fibromyalginess" deriva dos critérios de 2011 para o diagnóstico da FM, e é a soma do número das áreas de dor com a escala de gravidade de sintomas (EGS) e tem escore máximo de 31 pontos.

Pacientes com AR (n=54, média de idade 55 anos, a maioria mulheres) foram submetidos a ressonância magnética funcional e análise da conectividade cerebral, além de avaliação clínica que incluía o questionário de "fibromyalginess". A média do resultado do questionário foi de 13,2 pontos, e houve robusta correlação entre o escore da escala de "fibromyalginess" e a conectividade entre a ínsula e o DMN ($r=0,58$; $p=0,001$).

O estudo ressalta que pacientes com AR, mesmo sem o diagnóstico formal de FM, podem apresentar um mecanismo de dor que vai além da dor inflamatória, com um percentual significativo de sensibilização do sistema nociceptivo. A identificação deste mecanismo por meio de um questionário simples, como o usado nos critérios de FM, pode ajudar no tratamento da dor desses pacientes.

Neil Basu, Chelsea M. Kaplan, *et al.*
NEUROBIOLOGIC FEATURES OF FIBROMYALGIA ARE ALSO PRESENT AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS.

Arthritis & Rheumatology Vol. 70, No. 7, July 2018, pp 1000–1007.

Qual é a melhor maneira e como tratar a artrite indiferenciada?

A artrite indiferenciada (AI) consiste na presença de sintomas e sintomas de artrite sem que os critérios para classificação de uma doença reumática específica sejam preenchidos. Pode ser uma manifestação precoce de artrite reumatoide (AR), um 'overlap' entre duas ou mais doenças reumáticas ou mesmo uma síndrome autolimitada. Cerca de 50% dos pacientes evolui para AR, o que caracterizaria a AI como uma manifestação precoce da AR. Neste caso, o tratamento precoce parece essencial.

A presença de artrite em mãos, haplótipos HLA DR4, fator reumatoide e anticorpos anti-proteínas citrulinadas (CCP) são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da AR. Enquanto esta investigação está sendo feita, há algum tratamento a ser usado e qual seu impacto? Lopez-Olivo e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metanálise das evidências diretas e indiretas disponíveis sobre o tratamento da AI. Após extensa análise da literatura, nove estudos foram selecionados. As intervenções incluíram metotrexate, abatacepte, infliximabe, corticosteroides intra-articulares e intramusculares.

A análise demonstrou que pacientes tratados com qualquer esquema terapêutico apresentaram menores taxas de desenvolvimento de AR em comparação com o placebo ou nenhum tratamento (OR, 0,49 IC: 0,26-0,90). Na metanálise direta, o uso de metotrexate associou-se a menor chance de desenvolver AR quando comparado a pacientes que não usaram metotrexate (OR 0,16 IC:0,08-0,33), embora houvesse perda de significância após 30 a 60 meses. Na análise indireta, a maioria das intervenções demonstra redução do risco de desenvolver AR, mas com significância estatística apenas para metotrexate e metilprednisolona intramuscular.

Embora o número de estudos incluídos ainda seja pequeno, a revisão conclui que o uso do metotrexate pode retardar, mas não prevenir, o desenvolvimento da AR em pacientes com AI. Esta janela de oportunidade é muito interessante e reflete o que eventualmente tem sido incorporado em nossa prática. Medicação segura e com ampla experiência de uso pelos reumatologista, o metotrexate aponta como estratégia benéfica no manejo da AI.

Maria A. Lopez-Olivo, Voke Kakpovbia-Eshareturi, Jude K. Des Bordes, *et al.*

TREATING EARLY UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF DIRECT AND INDIRECT TRIAL EVIDENCE.

Arthritis Care & Research Vol. 70, No. 9, September 2018, pp 1355–1365.

