



# RADAR



Nº 11 • ANO 3  
jan/fev/mar 2019

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Sociedade Brasileira de  
**Reumatologia**

EDITORIAL



## 2019: Um ano acelerado

O ano mal começou e partimos nesta reta inicial com a sensação de que o ano acelera e um sem fim de acontecimentos atropelam-se dia após dia em nosso país. O otimismo no plano econômico e os grandes desafios sociais e de infraestrutura da nação certamente devem dar o tom de 2019. A SBR é sensível e atenta aos desafios da reumatologia brasileira e este RADAR segue acelerado, animado e pulsante trazendo aos olhos dos colegas reumatologistas o que as ciências clínica e translacional apontam como pontos de destaque em nossa especialidade.

Esta edição traz `a nossa reflexão questionamentos

da prática diária do especialista e abre espaço para o futuro com as perspectivas para o exercício da melhor reumatologia. O time animado do RADAR preparou para você um amplo leque de publicações abrangendo as diversas subespecialidades do espectro sempre em expansão da reumatologia. Esperamos que as nossas escolhas sejam, de algum modo, úteis e que possam manter e nutrir em cada um de nós o compromisso genuíno de evoluir e melhorar.

O RADAR é feito por reumatologistas para reumatologistas. Este espaço é seu. Sua contribuição e feedback são muito bem-vindos. Boa leitura!

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

**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](http://www.reumatologia.org.br)@ [contato@reumatologia.org.br](mailto:contato@reumatologia.org.br)@ [boletimsbr@hotmail.com](mailto: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

**Visão além do alcance: tratar a artrite reumatoide guiando-se por ressonância nuclear magnética é melhor que a estratégia convencional baseada em parâmetros clínicos?**

Nos últimos anos, inúmeros estudos evidenciaram o benefício de uma estratégia treat-to-target para o tratamento da artrite reumatóide (AR), viabilizando a remissão clínica e a retomada da qualidade de vida. Ainda assim, o dano estrutural se desenvolve em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes em remissão clínica.

Uma das ferramentas para a avaliação da inflamação e do dano estrutural na AR é a ressonância nuclear magnética (RNM). O edema da medular óssea (EMO), lesão inflamatória detectada pelo método, associa-se a maior risco de progressão para erosão. O objetivo do estudo IMAGINE-RA foi avaliar se o tratamento guiado pela RNM, solicitada de maneira sistematizada e tendo como alvo a ausência de EMO, pode melhorar os desfechos clínicos e radiográficos de pacientes com AR em comparação às estratégias convencionais, guiadas por parâmetros clínicos.

Foram incluídos 200 pacientes com AR anti-CCP positivos, classificados conforme os critérios ACR/EULAR 2010, com doença erosiva à radiografia e que estivessem com DAS28-PCR inferior a 3,2, e em uso de uma ou mais medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) sintéticos. Os pacientes foram avaliados a cada quatro meses ao longo de dois anos. No grupo de pacientes randomizados para a monitorização por RNM, eram obtidas imagens com contraste da mão dominante, incluindo da segunda a quinta articulações metacarpofalângicas e o punho, sempre antes da visita clínica. Na oportunidade da avaliação clínica, as imagens eram classificadas por um examinador quanto à presença ou ausência de EMO, informação que era disponibilizada ao investigador. Para o grupo de estratégia convencional, as RNM foram realizadas no início do estudo, após 12 e 24 meses, mas os resultados não eram disponibilizados para o investigador. As radiografias de mãos e pés foram também obtidas no início do estudo, e após 12 e 24 meses. Os desfechos primários avaliados foram a proporção de pacientes que atingiram DAS28-PCR de remissão (<2,6) e mantiveram-se sem progressão radiográfica.

Mais pacientes no grupo da estratégia guiada por RNM neces-



sitaram de escalar o tratamento (73% versus 17%), receberam tratamento com biológicos (46% versus 2%) e intercorreram com algum evento adverso grave (19 versus 7), o que provavelmente deveu-se a estratégia mais intensiva de tratamento, com o objetivo de eliminar o EMO e outros sinais de inflamação na RNM. Ao término do estudo, não houve diferença significativa entre o grupo RNM e a estratégia convencional na proporção de pacientes que atingiram os desfechos primários.

Os autores concluíram que guiar a estratégia de tratamento da AR por parâmetros inflamatórios na RNM, independente de presença de manifestações clínicas, não trouxe benefício para o paciente. O uso da RNM neste cenário não foi mais eficiente para alcançar a remissão clínica ou reduzir a progressão radiográfica.

Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg B, Hetland ML, Ørnbjerg LM, Glinatsi D, *et al.*

#### **EFFECT OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING VS CONVENTIONAL TREAT-TO-TARGET STRATEGIES ON DISEASE ACTIVITY REMISSION AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS:**

The IMAGINE-RA Randomized Clinical Trial.  
JAMA 2019; 321(5):461-472.

## **Homens são de Marte e as mulheres são de Vênus: as diferenças entre os sexos impactam no tratamento das espondiloartrites?**

As diferenças entre homens e mulheres quanto aos mecanismos sociais e biológicos relacionados à dor, fadiga e humor podem impactar nas manifestações clínicas das doenças, no prognóstico e resposta ao tratamento instituído. Intuitivamente consideramos esses aspectos quando iniciamos qualquer tratamento.

Quando avaliamos pacientes com espondiloartrites (EpA) e doenças inflamatórias intestinais (DII), percebemos na prática clínica que há diferenças entre os sexos quanto ao início da doença, progressão e resposta ao tratamento. Contudo, ainda há muito a ser elucidado sobre os seus mecanismos subjacentes.

O objetivo do estudo em destaque foi investigar as diferenças entre homens e mulheres com EpA ou DII quanto à resposta ao tratamento com infliximabe (IFX) ou adalimumabe (ADA).

Foram analisados, retrospectivamente, dados de 349 pacientes com DII (194 homens e 155 mulheres) e 245 com EpA (123 homens e 122 mulheres) quanto às causas mais frequentes de suspensão do anti-TNF, incluindo perda de eficácia ao longo do tempo, falta de resposta, efeitos colaterais ou eventos adversos.

No grupo de pacientes com DII, a taxa de descontinuação do ADA entre as mulheres foi significativamente maior que entre os homens ( $p=0,03$ ), sem diferença entre as causas de descontinuação. Já entre os pacientes com EpA, não houve

diferença entre homens e mulheres, mas houve maior interrupção do tratamento entre os homens devido a falta de resposta, entre aqueles em uso de ADA ( $p=0,03$ ).

Ainda que esse estudo tenha diversas limitações e seus resultados diretos não tenham impacto na tomada de decisão, realça uma preocupação que tem crescido em anos recentes: talvez os estudos de eficácia e resposta terapêutica devam categorizar e levar em consideração as diferenças entre os sexos no momento do desenho.

Laganà B, Zullo A, Scribano ML, Chimenti MS, Migliore A, Picchianti Diamanti A, *et al.*

#### **SEX DIFFERENCES IN RESPONSE TO TNF-INHIBITING DRUGS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHROPATHIES OR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES.**

Front Pharmacol. 2019;10:47.

## **O papel da dieta na fibromialgia: o que há de evidência?**

Apesar de bastante controversos, alguns estudos em fibromialgia (FM) evidenciam que possa haver algum grau de inflamação intestinal associada a disbiose e aumento da permeabilidade intestinal. Com base nessa premissa, poderia haver um racional em modificar a dieta do paciente. Contudo, os estudos sobre intervenções dietéticas em pacientes com FM são bastante escassos.

Recentemente uma revisão sistemática sobre o tema foi conduzida por três pesquisadores independentes. Ao final, sete estudos foram incluídos: três ensaios randomizados e controlados, um estudo controlado, porém sem randomização e outros três não controlados. As intervenções dietéticas incluídas foram: dieta com restrição de FODMAPs (Oligo, Di e Monossacarídeos fermentáveis, álcool e polióis), dieta sem glúten, dieta livre de glutamato monossódico e aspartame, dieta hipocalórica e dieta vegetariana.

Na maioria dos estudos, o desfecho primário foi a melhora da dor e da função e os desfechos secundários variaram entre qualidade do sono, depressão, ansiedade e queixas gastrointestinais.

Houve melhora da dor e da função nos grupos submetidos às dietas com restrição de FODMAPs, hipocalórica e vegetariana, assim como melhora da qualidade do sono, ansiedade e depressão. Contudo, os grupos submetidos a dieta livre de glúten e com restrição de glutamato monossódico e aspartame não apresentaram nenhuma melhora nos desfechos avaliados.

Até o momento, não há evidências suficientes para indicarmos formalmente restrições dietéticas aos pacientes com fibromialgia. Outros estudos com melhor qualidade metodológica serão necessários para adequadamente endereçar essa questão.

Silva AR, Bernardo A, Costa J, Cardoso A, Santos P, *et al.*

#### **DIETARY INTERVENTIONS IN FIBROMYALGIA: A SYSTEMATIC REVIEW.**

Ann Med. 2019 [Epub ahead of print].



## Literatura no lúpus eritematoso sistêmico: “No mais, mesmo, da mesmice, sempre vem a novidade.” (Guimarães Rosa).

Guimarães Rosa outrora escreveu: “no mais, mesmo, da mesmice, sempre vem a novidade”. Não poderia ser diferente com o lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença que encanta e, como sereia, enfeitiçou muitos de nós a escolher a reumatologia como especialidade médica. Doença sistêmica com manifestações heterogêneas e pleomórficas, o LES foi inicialmente descrito no século XIII por Rogério dei Frugard que, pela primeira vez, utilizou o termo lúpus. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento nas últimas décadas, pacientes com LES ainda apresentam duas vezes mais chance de óbito quando comparados aqueles sem a doença com a mesma faixa etária. A mediana de atraso no diagnóstico da doença diminuiu de aproximadamente 50 meses antes da década de 1980 para 6 a 25 meses no ano 2000. Por outro, estratégias de tratamento baseadas em alvos específicos, abordagem comum na especialidade, ainda não estão totalmente claros no manejo do LES.

Neste artigo de revisão são discutidos os principais diagnósticos diferenciais da doença, assim como as estratégias de prevenção primária, secundária e terciária; treat-to-target (T2T); conceitos de remissão de doença baseados em índices e o tratamento na prática diária.

Dada a sua elevada morbimortalidade, os autores ressaltam a necessidade de atenção e implantação a medidas preventivas, tais como o reconhecimento e tratamento precoce da doença cardiovascular, o rastreamento e medidas profiláticas para infecções, incluindo vacinação e tratamento do HPV, bem como a prevenção e tratamento da osteoporose induzida pelo glicocorticoide.

Diferentemente da artrite reumatoide e das espondiloartrites, ainda há controvérsia acerca do melhor índice de atividade para monitorização da doença, bem como dos limiares para definir remissão e baixa atividade de doença. Três definições de baixa atividade de doença têm sido propostas. Embora os resultados ainda sejam preliminares, dados provenientes de estudos recentes indicam que buscar a baixa atividade de doença como alvo do tratamento está associado a melhor prognóstico em curto prazo. O artigo ainda versa sobre o tratamento baseado na estratégia T2T e na medicina personalizada.

Gatto M, Zen M, Lacarino L, Doria A.

### NEW THERAPEUTIC STRATEGIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS MANAGEMENT.

Nat Rev Rheumatol 2019;15:30–48.

## Da série “Infiltração intra-articular na osteoartrite de joelhos”: será que em 2019 haverá prêmio para “ator ou atriz revelação”?

A osteoartrite de joelhos é uma doença crônica e incapacitante com acometimento da cartilagem e do osso subcondral decorrente da interação complexa entre fatores genéticos, metabólicos, bioquímicos e biomecânicos.

Para os apaixonados pela reumatologia intervencionista e seus procedimentos, esta revisão discute as modalidades terapêuticas para infiltração intra-articular na osteoartrite de joelho. Os autores abordam desde o velho conhecido glicocorticoide, passam pelo ácido hialurônico e posteriormente descrevem novas terapias para uso intra-articular como fatores de crescimento, terapias celulares e novas drogas em desenvolvimento.

O glicocorticoide e o ácido hialurônico intra-articular são frequentemente utilizados na prática clínica diária por reumatologistas e ortopedistas. Os autores apresentam de maneira clara e objetiva os principais estudos que dão suporte a essas intervenções, assim como a sua incorporação ou mesmo exclusão das principais recomendações de tratamento.

Novas modalidades de intervenção intra-articular, incluindo plasma rico em plaquetas, toxina botulínica e células tronco, apresentaram resultados controversos em ensaios randomizados e controlados. Parte da falta de clara eficácia muito talvez ocorra pelo elevado “efeito placebo” das intervenções intra-articulares frequentemente observado em estudos da osteoartrite.

O pipeline de novas drogas e possibilidades de intervenção é extenso com grande número de fármacos em desenvolvimento na área. Resta-nos torcer e eventualmente contribuir para que algum destes “atores” seja revelado e ganhe papel de destaque no manejo dos nossos pacientes.

Jones IA, Togashi R, Wilson ML.

### INTRA-ARTICULAR TREATMENT OPTIONS FOR KNEE OSTEOARTHRITIS.

Nat Rev Rheumatol 2019;15:77–90.

## Importância do uso de droga renoprotetora no paciente com nefrite lúpica: evidência e experiência brasileira

Estudo realizado pela Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP com objetivo avaliar a eficácia do uso de medicamento renoprotetor em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e proteinúria demonstrou que o uso desses agentes é eficaz na redução da proteinúria persistente nesses pacientes.

Treze pacientes com LES com nefrite e proteinúria persistente (> 1 g/24 horas) foram incluídos. O protocolo consistiu em avaliações clínicas regulares a cada duas semanas para avaliar a pressão arterial (alvo abaixo de 130x80 mmHg), ade-

são à terapia, dieta e abandono do tabagismo. Nenhuma mudança nas drogas imunossupressoras foi permitida, embora a redução da dose do glicocorticoide fosse permitida se houvesse recomendação médica. Avaliações clínicas, laboratoriais e de tratamento foram realizadas no início e ao final três meses.

Os pacientes tinham idade de  $37,85 \pm 7,68$  anos e a duração da doença foi de  $9,85 \pm 7,29$  anos. Pelo menos uma otimização da dose do regime anti-hipertensivo foi necessária em todos os pacientes durante o estudo. Sete pacientes (53,8%) apresentaram pressão arterial superior a  $130 \times 80$  mmHg no início do estudo. Ao final, 11 pacientes (84,6%) atingiram estabilidade com pressão arterial abaixo do alvo estabelecido (92,3% em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina, 53,9% de bloqueador de receptor de angiotensina e 46,2% estavam em terapia combinada). Todos os pacientes tiveram redução nos níveis de proteinúria ( $2,26 \pm 1,09$  versus  $0,88 \pm 0,54$  g/24 horas,  $p < 0,001$ ) e 61,5% alcançaram proteinúria abaixo de 1 g/24 horas. Uma redução significativa na dose média de prednisona foi observada ( $10,96 \pm 6,73$  vs  $5,38 \pm 3,36$  mg/dia,  $p = 0,013$ ). Não foram identificadas alterações significantes nos níveis séricos de creatinina, albumina, potássio, C3 e C4.

Este estudo fornece evidências de que a implementação de protocolo renoprotetor controlado é eficaz na redução da proteinúria persistente em pacientes com LES. A redução concomitante da dose de prednisona sem qualquer alteração na imunossupressão reforça a importância de estratégias além do tratamento da nefrite em atividade.

---

M Castro, M Ugolini-Lopes, EF Borba, E Bonfa' and LPC Seguro. **EFFECTIVENESS OF RENOPROTECTIVE APPROACHES FOR PERSISTENTE PROTEINURIA IN LUPUS NEPHRITIS: more than just immunosuppression.** *Lupus* 2018; 27:2215-19.

---

## Tratamento de doenças autoimunes com células Tregs estimuladas com baixas doses de interleucina-2.

Como várias citocinas, a interleucina-2 (IL-2) é pleiotrópica, com ações diferentes de acordo com a célula estimulada e a sua quantidade no microambiente. Ela é a principal citocina para a diferenciação clonal de células T efectoras, o que foi utilizado em alguns casos de neoplasia, na tentativa de estimular o sistema imune. Mais recentemente, o papel da IL-2 no desenvolvi-

mento das células T reguladoras (Tregs) foi bem definido. O uso de uma pequena dose de IL-2 poderia estimular as Tregs, e desta maneira, combater a atividade de doenças autoimunes, sem estimular as células T efectoras, o que seria prejudicial.

Rosenzweig e colaboradores, do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris, desenharam um pequeno estudo aberto para verificar a ação de baixas doses de IL-2 em diversas doenças autoimunes.

Foram selecionados 46 pacientes com atividade leve a moderada das seguintes doenças: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, doença de Behçet, poliangite com granulomatose, doença de Takayasu, doença de Crohn, colite ulcerativa, hepatite autoimune e colangite esclerosante. Todos os pacientes receberam baixas doses de IL-2 (1 milhão UI/dia por 5 dias, seguidas de injeções quinzenais da mesma dose por 6 meses). Os pacientes tinham que estar com tratamento estável nos últimos dois meses e não apresentar neoplasia, outra doença autoimune grave, doenças hematológicas ou doença viral crônica. A principal avaliação dos pacientes foi imunológica com a mensuração da ativação de células Tregs em uma gama extensa de doenças autoimunes. O desfecho principal foi o aumento da concentração relativa de Tregs no oitavo dia. Uma avaliação clínica também foi realizada, embora não fosse o objetivo principal do estudo.

A média de Tregs basal foi de  $5,8 \pm 2,3\%$ . Em 8 dias, foi registrado um aumento de duas vezes no número destas células ( $11,1 \pm 4,6\%$ ). Este efeito manteve-se por todo o estudo, em todos os pacientes, e o número de células T efectoras não foi afetado. A avaliação clínica foi feita de maneira simples com um questionário de "impressão clínica global de atividade e gravidade", desenhado para doenças psiquiátricas, e não para doenças autoimunes.

Uma tendência de melhora foi observada em todos os pacientes. Algumas doenças foram estudadas com métodos de avaliação específicos, com melhora demonstrada em um paciente com espondilite anquilosante, um com colite ulcerativa, um com lúpus e um com psoríase. A IL-2 em baixas doses foi bem tolerada. Os efeitos colaterais principais foram reações no local de injeção e infecção de trato respiratório superior.

Este é um estudo de fase 1 de prova de conceito, mas que permitiu acessar a segurança da IL-2 em baixas doses. O estudo permitirá o desenvolvimento de ensaios clínicos de fase 2 para testar esse interessante conceito no tratamento das doenças autoimunes.

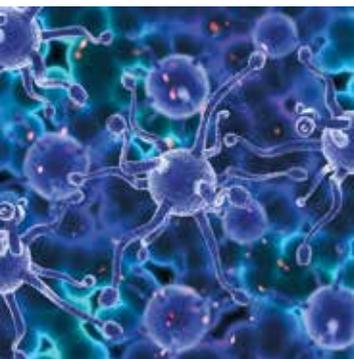
---

Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, *et al.* **IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS OF LOW-DOSE INTERLEUKIN-2 ACROSS 11 AUTOIMMUNE DISEASES IN A SINGLE, OPEN CLINICAL TRIAL.** *Ann Rheum Dis* 2019;78:209-217.

---

## Risco cardiovascular em adultos com vasculite por IgA - Púrpura de Henoch-Schönlein

A vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein) é a vasculite mais comum da infância, com uma incidência anual no Reino Unido de 20 casos por 100.000 crianças, mas que pode estar subestimada. A epidemiologia da vasculite por IgA em adultos é menos estudada e acredita-se que o acometimento renal é mais grave do que na criança. Esta impressão resulta somente de séries de casos, havendo a necessidade de estu-



dos mais robustos neste sentido. Além disso, outras complicações têm sido aventadas, como tromboembolismo venoso, hipertensão arterial e doença coronariana, tanto em crianças como em adultos.

Utilizando um grande banco de dados de atenção primária do Reino Unido, Tracy e colaboradores realizaram um estudo aberto, retrospectivo, pareado, de desfechos cardiovasculares, trombose venosa e desfechos renais em crianças e adultos com vasculite por IgA. Controles foram pareados por sexo e idade numa proporção 2:1.

Um total de 2828 pacientes com início da vasculite por IgA já na fase adulta e 10.405 pacientes com início de doença na infância foram avaliados. Houve aumento significativo do risco de hipertensão arterial (adultos - HR 1,42, 95% IC 1,19 - 1,70,  $p < 0,001$ ; infância - HR 1,52, 95% CI 1,22-1,89,  $p < 0,001$ ) e de doença renal crônica estágios 3 a 5 (adultos - HR 1,54, 95% CI 1,23 - 1,93,  $p < 0,001$ ; infância - HR 1,89, 95% CI 1,16-3,07,  $p=0,010$ ). Não houve evidência de associação com doença coronariana isquêmica, doença cerebrovascular e tromboembolismo venoso. A mortalidade por todas as causas estava aumentada no início da doença em adultos (HR 1,27, 95% CI 1,07-1,50,  $p=0,006$ ).

Mesmo com as limitações de estudos retrospectivos como esse (em virtude, por exemplo, do diagnóstico errôneo em adultos), a validade externa é significativa por abranger uma grande população em atenção primária. O elevado risco de hipertensão arterial e doença renal crônica nesses pacientes reforça a importância da monitorização contínua destes desfechos e aponta que a vasculite por IgA, ao contrário do conceito de doença autolimitada, pode ter repercussões em longo prazo.

Tracy A, Subramanian A, Adderley NJ, *et al.*

#### CARDIOVASCULAR, THROMBOEMBOLIC AND RENAL OUTCOMES IN IGA VASCULITIS (HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA).

Ann Rheum Dis 2019;78:261-269.

### Similaridade genética entre pacientes com fibrose pulmonar idiopática e envolvimento pulmonar na artrite reumatoide.

A doença intersticial pulmonar é detectada em até 60% na tomografia de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide (AR) e pode ser clinicamente significativa em até 10% dos casos. Existem similaridades fenotípicas importantes entre a fibrose pulmonar idiopática (FPI) e a doença intersticial pulmonar relacionada com a AR (DIP-AR), como riscos ambientais em comum, a alta prevalência do padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual (PIU), fibrose progressiva e baixa sobrevida.

Juge e colaboradores, patrocinados em parte pela Sociedade Francesa de Reumatologia, partiram da hipótese de que o principal fator de risco para a FPI, a variante com ganho de função rs35705950 do gene MUC5B, também poderia contribuir para o risco de DIP em pacientes com AR.

Para testar esta hipótese, foi usada inicialmente uma população de “descoberta”, constituída de pacientes franceses com AR com ou sem DIP acessada por TC de tórax e controles. Outras sete séries de pacientes foram usadas para replicação de achados, com pacientes com AR da China, Grécia, Japão, México, Holanda e duas séries dos Estados Unidos. A população de descoberta incluiu 118 pacientes com DIP-AR, 105 com AR sem DIP e 1229 controles. As séries de replicação somaram 502 pacientes com DIP-AR, 509 pacientes com AR sem DIP e 4219 controles.

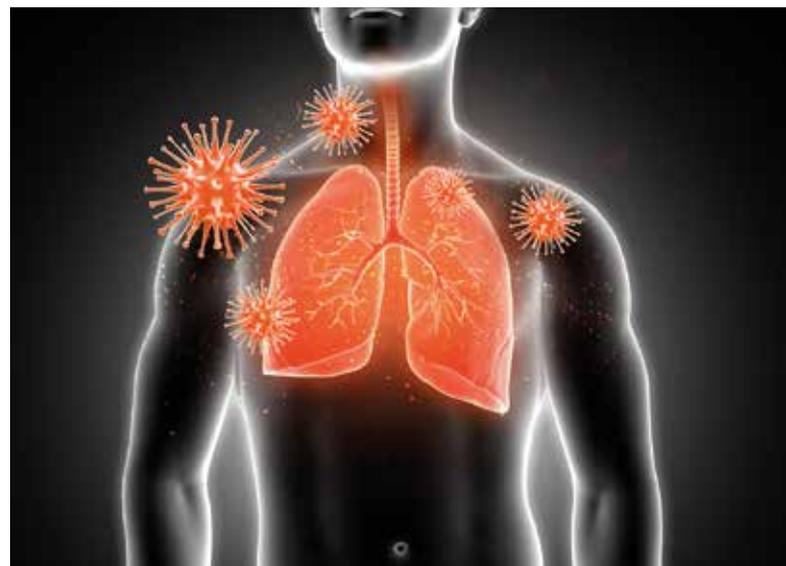
Em todas as séries, não houve maior representação da variante com ganho de função rs35705950 do gene MUC5B em pacientes com AR sem DIP em comparação com controles. Porém, na população de descoberta, foi observada uma associação deste alelo em pacientes com DIP-AR quando comparados com controles (OR: 3,8; 95% IC de 2,8 a 5,2;  $p = 9,7 \times 10^{-17}$ ). Nos grupos de replicação, a variante também foi super-representada (OR: 4,7; 95% IC, 3,9 a 5,8;  $p=1,3 \times 10^{-49}$ ). Os pacientes com evidência tomográfica de DIP apresentaram maior prevalência da variante do que pacientes com AR sem DIP (OR 6,1; 95% IC, 2,9 a 13,1;  $p = 2,5 \times 10^{-6}$ ). Nove pacientes com AR e DIP realizaram biopsia pulmonar e maior expressão do gene MUC5B foi encontrada nas áreas de faveolamento e no muco pulmonar.

Os autores concluíram que o gene MUC5B, fator implicado com a produção de mucina, está envolvido no desenvolvimento de DIP nos pacientes com AR, especialmente quando existe o padrão de PIU. O gene não aumenta o risco de AR, apenas o de DIP. Segundo os autores, a tipagem desta variante em pacientes com AR poderia identificar precocemente aqueles com risco de DIP. Em perspectiva, as medicações atualmente em pesquisa para FPI deveriam ser testadas em pacientes com DIP-AR uma vez que há similaridade genética entre essas condições.

Juge, PA *et al.*

#### MUC5B PROMOTER VARIANT AND RHEUMATOID ARTHRITIS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE.

N Engl J Med 379:23, 2018.



## Doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica: ciclofosfamida ou rituximabe?

A doença pulmonar é hoje a principal causa de mortalidade em pacientes com esclerose sistêmica (ES), especialmente na forma da doença intersticial pulmonar (DIP). A ciclofosfamida em alguns estudos mostrou-se benéfica no tratamento desta complicação, principalmente atrasando sua evolução. Porém, esta medicação é associada com diversos eventos adversos, incluindo risco de infecções, falência gonadal e neoplasias. Alternativa à ciclofosfamida, o micofenolato mofetil tem sido também utilizado. Mais recentemente, uma maior atividade de células B tem sido demonstrada na pele e no pulmão de pacientes com ES, abrindo o caminho para estudos com agentes depletadores da célula B nesse cenário clínico. Alguns trabalhos preliminares apontam para bons resultados, mas estudos comparativos com a ciclofosfamida são raros.

Sircar e colaboradores realizaram um estudo randomizado, aberto, com 60 pacientes com idades de 18 a 60 anos, com forma difusa da ES e envolvimento pulmonar. Os pacientes foram randomizados para receber ciclofosfamida mensal em pulsos EV 500 mg/m<sup>2</sup> ou rituximabe 1g EV nos dias 0 e 15 (duas doses por ciclo). O desfecho primário foi a capacidade vital forçada (CVF%) em 6 meses. Os desfechos secundários foram a mudança absoluta da CVF em litros, o escore de pele de Rodnan, o teste de caminhada de 6 minutos, o escore de gravidade de Medsger e o aparecimento ou piora de hipertensão da artéria pulmonar ao ecocardiograma.

Os resultados demonstraram um aumento da média do CVF de 61,30% ( $\pm 11,28$ ) para 67,52% ( $\pm 13,59$ ) no grupo rituximabe, enquanto a ciclofosfamida foi associada a leve diminuição desse parâmetro (59,25% $\pm 12,96$  para 58,06% $\pm 11,23$ ) em seis meses ( $p = 0,003$ ). Houve um aumento em litros da CVF de 1,51 +0,45 para 1,65 =0,47 no grupo do rituximabe enquanto nenhuma mudança foi detectada no grupo da ciclofosfamida. Como achado adicional interessante, houve grande melhora no escore de Rodnan no grupo rituximabe (21,77 para 12,10) quando comparado com a ciclofosfamida (23,83 para 18,33). Como esperado, eventos adversos mais graves foram mais comuns no grupo da ciclofosfamida. Os dois grupos apresentaram melhora no escore de Medsger, mas somente o grupo do rituximabe melhorou a caminhada de seis minutos. Não houve piora da pressão da artéria pulmonar em nenhum dos grupos.

Embora seja discutível o discreto ganho na CVF, este achado não foi muito diferente do observado em estudos com ciclofosfamida comparada ao placebo. Desta maneira, pelo menor risco de eventos adversos e por uma eficácia satisfatória na pele, o rituximabe desponta como um boa opção primária em pacientes com ES e envolvimento pulmonar.

Sircar, G *et al.*

**INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE VS RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF EARLY DIFFUSE SCLERODERMA LUNG DISEASE: OPEN LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL.**

Rheumatology 2018;57:2106-2113.

## A microbiota intestinal, ácidos graxos de cadeia curta e o osso: novos mecanismos para modulação terapêutica na osteoporose

Em estudo recente do grupo do Professor Roberto Pacifici publicado na *Immunity* foi demonstrado que a cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), um probiótico, pode promover a formação óssea e aumentar a densidade óssea em camundongos. Esses achados sobre o papel da microbiota intestinal na homeostase óssea podem ter implicações terapêuticas para a osteoporose.

Os resultados do ensaio mostraram que o LGG promove o incremento do butirato na luz intestinal induzindo a expansão do pool de células reguladoras T (Treg), as quais subsequentemente aumentam a produção de Wnt10b pelas células T CD8+. O Wnt10b é reconhecido ativador da via de sinalização Wnt estimulando a formação óssea. Os autores observaram que a suplementação dietética com LGG resultou no aumento da formação e da massa óssea em camundongos jovens.

O butirato promove a expansão de células Treg periféricas e, de fato, no novo estudo, a suplementação de LGG aumentou o número de células Treg no intestino e na medula óssea. A suplementação com LGG e butirato aumentou a expressão de Wnt10b na medula óssea, o que foi atribuído a um aumento na expressão de células T CD8+. Análises posteriores revelaram o papel fundamental do Wnt10b nos efeitos do LGG sobre o osso.

O impacto da suplementação de probióticos e ácidos graxos de cadeia curta como o butirato no anabolismo ósseo abre novos horizontes para explorar as interações mútuas entre a microbiota e o hospedeiro em favor da manutenção do crescimento sob condições de desnutrição crônica em indivíduos jovens e para prevenção da osteoporose. Os achados do estudo em destaque sugerem que o butirato pode, portanto, ser usado como uma alternativa aos probióticos e pode representar uma nova abordagem no tratamento da osteoporose. Esses achados em modelos animais ainda carecem de ensaios clínicos com LGG ou butirato para determinar se essas substâncias previnem a perda óssea ou podem ser úteis no manejo da doença em humanos. Se a suplementação de pessoas com ácidos graxos de cadeia curta promoverá os mesmos benefícios para a saúde observados em camundongos, ainda é questão que carece de evidência.



Tyagi, A. M. *et al.*

**THE MICROBIAL METABOLITE BUTYRATE STIMULATES BONE FORMATION VIA T REGULATORY CELL-MEDIATED REGULATION OF WNT10B EXPRESSION.**

*Immunity* <https://doi-org.ez69.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.immuni.2018.10.013> (2018)

## Metanálise acerca do efeito da vitamina D sobre as quedas e fraturas: Mais um capítulo de uma novela sem fim

A vitamina D é importante para a homeostase do cálcio e para metabolismo ósseo. Entretanto há evidências conflitantes acerca do efeito da suplementação de vitamina D sobre desfechos musculoesqueléticos. Os resultados de uma nova metanálise conduzida por Bolland e colaboradores parecem aumentar ainda mais a confusão.

A metanálise incorpora os dados mais recentes de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e levanta questões sobre se a suplementação de vitamina D pode realmente reduzir o risco de quedas e fraturas em mulheres na pós-menopausa e indivíduos idosos.

Estudos observacionais em mulheres na pós-menopausa ou em idosos indicaram que mesmo uma deficiência leve de vitamina D (25OHD de 10–20 ng/mL) pode resultar em hiperparatireoidismo secundário, aumento da perda óssea e fraturas. Resultados de uma revisão da Cochrane de 2014 indicaram que há evidências de alta qualidade de que a suplementação com vitamina D associada a cálcio pode reduzir o risco de qualquer tipo de fratura. Os resultados de outra metanálise de 2014 revelaram um benefício pequeno, mas estatisticamente significativo, da suplementação de vitamina D na DMO do colo do fêmur, particularmente em indivíduos com concentração sérica de 25OHD inferior a 20 ng/mL; no entanto, uma revisão sistemática e metanálises subsequentes não revelaram efeito estatisticamente significativo da suplementação de cálcio ou vitamina D (isoladamente ou em combinação) na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Os resultados da nova metanálise de Bolland e colaboradores não mostraram que a vitamina D tenha um efeito positivo na prevenção de fraturas ou quedas, ou que tenha efeito clinicamente relevante na manutenção da DMO. Esses achados levaram os autores a concluir que há pouca justificativa para o uso de suplementos de vitamina D para manter ou melhorar a saúde musculoesquelética, e nenhuma justificativa para novos ensaios com suplementos de vitamina D para desfechos musculoesqueléticos. Por outro lado, vários aspectos da metanálise carecem comentários e suas conclusões devem ser interpretadas com muita cautela.

A heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise e a falha de muitos dos ECRs de excluir os possíveis efeitos da suplementação de vitamina D sobre os desfechos selecionados na metanálise colocam as suas conclusões sob profunda desconfiança. A maioria dos ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise foram insuficientes (sem poder de análise) para responder à questão da prevenção de fraturas

e não foram projetados especificamente para avaliar o papel da suplementação de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas como desfecho primário. Até 50% desses estudos não consideraram quedas e fraturas, e as informações sobre esses resultados foram incluídas apenas nas informações de segurança, não como desfechos de eficácia. No geral, a pequena melhora na DMO que ocorreu com a suplementação de vitamina D na análise combinada não foi considerada pelos autores como um efeito clinicamente significativo; no entanto, esse resultado não exclui os efeitos positivos da suplementação de vitamina D que pode ocorrer em pacientes com baixas concentrações séricas de vitamina D, particularmente em indivíduos de alto risco, como mulheres na pós-menopausa ou indivíduos idosos institucionalizados.

Além da heterogeneidade dos ECRs e da falta de poder para avaliar os desfechos queda e fratura, vários outros fatores de confusão podem ter influenciado os resultados da metanálise. A maioria dos pacientes incluídos nos estudos incluídos era composta por indivíduos residentes na comunidade (85%) que não foram selecionados por comorbidade ou doença subjacente. A falta dessa informação pode influenciar o risco de quedas e fraturas, independentemente do status de vitamina D. Outro ponto crítico diz respeito a suplementação de cálcio: apenas 25% dos estudos incluídos usaram suplementação de cálcio. Esse fator pode ter influenciado os resultados (em especial para estudos realizados em países onde a ingestão dietética reduzida de cálcio é comum), pois a deficiência de cálcio pode neutralizar os possíveis efeitos positivos da vitamina D sobre DMO e o risco de fraturas. A duração dos estudos incluídos na metanálise também merece comentário. Cerca de 52% dos ECRs selecionados incluíram menos de 200 pacientes e 68% deles tiveram seguimento total inferior a 1 ano. Além disso, uma proporção consistente dos ensaios clínicos randomizados incluiu pacientes com concentrações séricas normais ou quase normais de 25OHD, cenário onde não há recomendação para suplementação. Essas particularidades tornam qualquer conclusão dessa metanálise sobre o efeito da suplementação de vitamina D sobre o risco de fratura altamente questionável.

O capítulo recente dessa novela interminável pode ser resumido de forma útil para aqueles que lidam com a fragilidade esquelética. De modo geral, embora os resultados da metanálise de Bolland sejam de relevância clínica e não apoiem o uso disseminado da suplementação de vitamina D para a saúde musculoesquelética em indivíduos da comunidade, eles não diminuem a importância da suplementação de vitamina D em indivíduos com baixas concentrações séricas de 25OHD (particularmente naqueles com alto risco de perda óssea, quedas e fraturas). Também não há dúvida acerca do papel aditivo da suplementação combinada de cálcio e vitamina D em pacientes com osteoporose em tratamento com agentes antirreabsortivos ou osteoanabólicos.

Bolland, M. J. *et al.*

**EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON MUSCULOSKELETAL HEALTH: A SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSES, AND TRIAL-SEQUENTIAL ANALYSES.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6, 847–858 (2018).