

SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

RADAR

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Nº 3 • ANO 1
ABR/MAI/JUN 2017

Por uma atividade profissional melhor

Esta terceira edição do RADAR SBR saúda a todos os colegas e espera continuar trazendo os destaques da literatura médica reumatológica que sejam de interesse prático e que possam dar embasamento a nossas atividades. Como todos os brasileiros vivenciando um momento de crise político-econômica e institucional, acreditamos que seja oportunidade para mudar práticas e consolidar estratégias em busca de uma atividade profissional melhor. Nesse sentido, trazemos aos colegas alguns temas que foram destaque na literatura reumatológica dos últimos meses.

Este RADAR traz em destaque o efeito das terapias baseadas em incretinas (análogos do GLP-1 e inibidores de DPP-4) sobre o risco de fraturas em pacientes com diabetes mellitus. Uma metanálise de dados de vida real recentemente publicada não demonstrou efeito protetor desses fármacos, contrariando dados de estudos randomizados controlados previamente publicados. Esses achados merecem atenção uma vez que a população com diabetes mellitus apresenta elevado risco de fraturas e seu manejo deverá auxiliar na identificação e tratamento de indivíduos com maior risco. Em outro artigo comentado, apresentamos novos mecanismos através dos quais agentes anabólicos para o tecido ósseo promovem significativo incremento na formação óssea. Fármacos biológicos em estudos de fase III (anticorpo anti-esclerostina) serão incorporados a nossa prática e trazem a perspectiva de ação anabólica mais potente quando comparado a teriparatida, único agente anabólico aprovado em nosso meio.

Em anos recentes a Reumatologia brasileira respondeu ativamente a uma epidemia de artrite relacionada a febre Chikungunya. Recomendações para manejo da artrite Chikungunya foram apresentadas e discutidas em edição passada deste RADAR. Nesta nova edição destacamos dois estudos com perspectivas de tratamento da artrite Chikungunya.

Esses estudos apontam para o papel central da célula T nesta entidade e trazem evidências em modelos animais de que o uso de terapias dirigidas para célula T tem grande benefício nesta doença.

O RADAR também traz uma ampla discussão acerca das recentes recomendações do EULAR para o manejo da concepção, contracepção e menopausa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípides. Outra revisão acerca da doença intersticial pulmonar na artrite reumatoide, seu diagnóstico, desfechos e tratamento mereceu atenção, bem como o uso da ultrassonografia como ferramenta para identificação da artropatia associada ao depósito de monourato de sódio. A gota ainda recebeu destaque nessa edição com artigo comentado acerca da hiperuricemia associada a drogas. Com envelhecimento populacional e a polifarmácia, a necessidade de identificação de drogas associadas a hiperuricemia e gota tornou-se muito importante para o correto manejo desses pacientes.

Esta publicação traz ainda uma análise crítica das ações extra-esqueléticas da vitamina D, particularmente seus potenciais efeitos imunomoduladores. A falta de estudos prospectivos convincentes nesta área torna a evidência pobre, conforme discutido no artigo comentado.

Esta edição termina com uma revisão recente da epidemiologia, diagnóstico e manejo das úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica. O manejo terapêutico baseado em evidências faz a leitura muito válida.

Esperamos que todos possam aproveitar dos destaques apresentados e que a leitura possa gerar conhecimento e questionamentos para nossa prática. Boa leitura a todos,

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

**Diretoria Executiva da SBR**

Gestão 2016-2018

Presidente

Georges Basile Christopoulos

Secretária geral

Maria Amazile Ferreira Toscano

1º Secretário

Cleandro Pires de Albuquerque

2ª Secretária

Lilian David de Azevedo Valadares

Tesoureiro

Roberto Cordeiro de Andrade Teixeira

Vice-tesoureiro

Roberto Calil

Diretor Científico

José Tupinambá Souza Vasconcelos

Ouvidor

Fernando Neubarth

Presidente Eleito

José Roberto Provenza

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 junto à Panlar**

Adil Muhib Samara – SP

Antonio Carlos Ximenes – GO

Maria Amazile Ferreira Toscano – SC

Representante junto ao Ministério da Saúde

Ana Patrícia de Paula – DF

Mário Soares Ferreira – DF

Representante junto à AMB

Eduardo de Souza Meirelles – SP

Ivone Minhoto Meinão – SP

Hellen Mary da Silveira de Carvalho - DF

Novas terapias anabólicas na osteoporose promovem ativação de células de revestimento ou quiescentes em osteoblastos sintetizadores de matriz óssea.

A descoberta da associação entre a via de sinalização Wnt e a esclerostina com massa óssea tem ajudado a melhorar nosso entendimento acerca da homeostase do tecido ósseo nas últimas décadas. A esclerostina é uma glicoproteína secretada cuja regulação desempenha um papel proeminente na homeostase esquelética. A principal fonte de produção de esclerostina são os osteócitos maduros. No entanto, a esclerostina também é encontrada na circulação. A esclerostina é um potente antagonista da sinalização de Wnt/ β -catenina. Liga-se aos co-receptores Wnt LRP4/5/6 e antagoniza a sinalização através dessas moléculas. A inibição farmacológica da esclerostina com anticorpos neutralizantes ativa a sinalização Wnt, aumenta significativamente a formação óssea enquanto reduz a reabsorção óssea. Assim, a esclerostina tornou-se rapidamente um valioso alvo terapêutico para o tratamento da osteoporose e outras doenças esqueléticas.

Recente edição da prestigiosa *The Journal of Bone and Mineral Research* - JBMR trouxe um artigo no qual Kim e colaboradores examinaram os efeitos da inibição farmacológica da esclerostina sobre a atividade das células de revestimento ósseo ou células quiescentes. Este artigo descreve uma função anteriormente desconhecida da esclerostina e merece a devida atenção, especialmente tendo em vista a incorporação próxima de tal ferramenta terapêutica em nossa prática.

As células de revestimento ósseo ou quiescentes cobrem as superfícies ósseas e são caracterizadas pela sua morfologia plana que se acredita ser indicativa de sua baixa atividade biossintética da matriz. A função das células de revestimento ósseo permanece obscura, mas elas podem representar uma fonte de precursores osteogênicos. Kim e seus colegas mostram que a inibição farmacológica da esclerostina com anticorpos neutralizantes (Scl-Ab) estimula a conversão de células de revestimento ósseo em osteoblastos ativos. Os autores utilizaram uma linhagem celular in vivo induzível por tamoxifeno para rastrear geneticamente as células de revestimento ósseo e quantificaram os efeitos do Scl-Ab sobre sua espessura como um marcador da atividade celular. Eles observaram que a administração de Scl-ab aumentou a espessura das células de revestimento que cobrem as superfícies periosteal e endosteal do osso cortical murino, ao passo que não afeta a proliferação ou apoptose das células de revestimento. Esta observação é consistente com a conversão de células de revestimento em osteoblastos e levou os autores a concluir que a esclerostina regula o pool de células de revestimento ósseo quiescente em superfícies ósseas corticais.

A consequência clara da reativação das células de revestimento ósseo com a inibição de esclerostina é que os os-

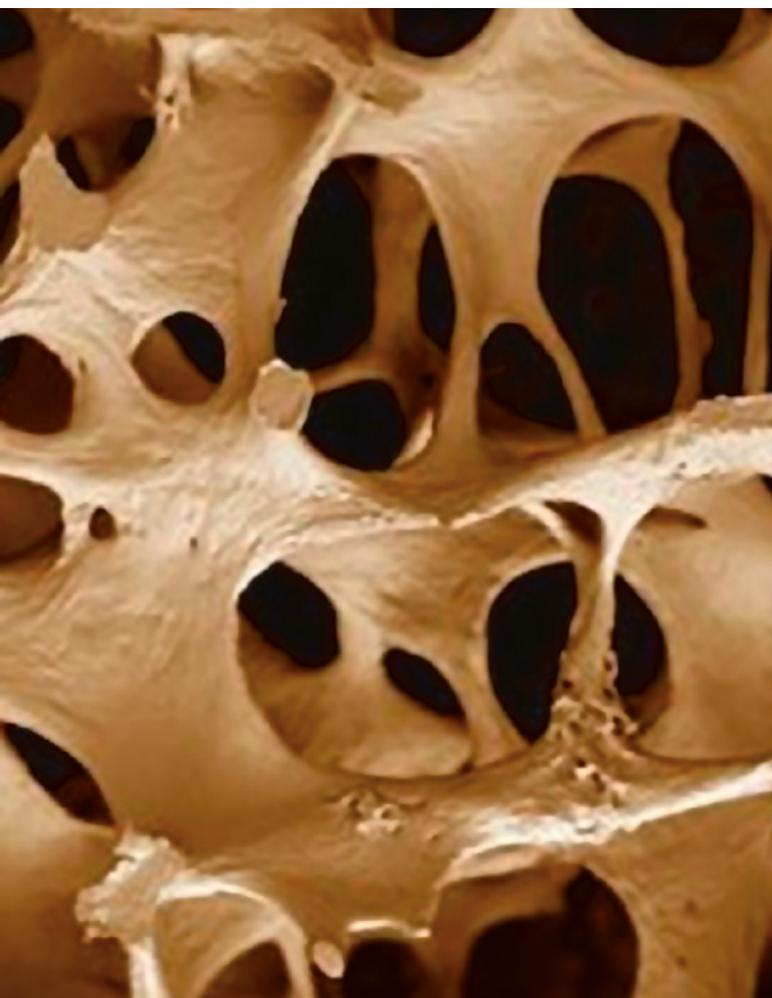
teoblastos derivados de células de revestimento seriam responsáveis pelo aumento da formação óssea observado com este tratamento. Por outro lado, isto não ficou definitivamente demonstrado. Além disso, tem sido demonstrado que os efeitos anabólicos da teriparatida não dependem da inibição da esclerostina. Estudos futuros serão necessários para preencher essas lacunas nessa campo do conhecimento.

De qualquer modo, o estudo recém-publicado no JBMR fornece novos insights sobre as funções da esclerostina no osso. Os resultados relatados sugerem que a supressão da esclerostina regula a formação óssea, pelo menos em algumas superfícies quiescentes, convertendo as células de revestimento inativas em osteoblastos. Estes achados identificam células de revestimento ósseo como alvos celulares de Scl-Ab e sugerem que este fenômeno pode ser utilizado terapêuticamente para tratar condições de baixa massa óssea.

Kim, SW; Lu, Y; Williams, EA; Lai, F; Lee, JY; Enishi, T; Balani, DH; Ominsky, MS; Ke, HZ; Kronenberg, HM; and Wein, MN. (2017).

SCLEROSTIN ANTIBODY ADMINISTRATION CONVERTS BONE LINING CELLS INTO ACTIVE OSTEOBLASTS.

J Bone Miner Res, 32: 892–901. doi:10.1002/jbmr.3038



Terapias baseadas em incretinas e o risco de fraturas: metanálise de populações do mundo real

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) apresentam elevado risco de fratura em virtude de aspectos relacionados a própria doença e potencialmente aos medicamentos associados. As terapias baseadas em incretinas, tais como os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e os agonistas do receptor glucagon símile 1 (GLP1), estão disponíveis para o tratamento de DMT2 desde 2007. Curiosamente, uma metanálise, baseada exclusivamente em dados de ensaios clínicos controlados randomizados, mostrou que o uso de DPP4-Is foi associado a uma redução de 40% no risco de fraturas. De forma contrária, outras metanálises mostraram que o uso de agonistas do GLP1 não estava associado ao risco de fratura. A maioria dos dados disponíveis demonstram redução do risco de fraturas em pacientes diabéticos em terapia baseada em incretina. Por outro lado, metanálise recentemente publicada no *British Journal of Clinical Pharmacology* não conseguiu demonstrar efeito protetor da terapia com incretina sobre a fragilidade esquelética. O objetivo do estudo foi obter uma estimativa da mais alta qualidade do efeito das incretinas sobre o risco de fratura na situação do mundo real através de metanálise dos dados disponíveis de coorte baseadas na população.

A metanálise envolveu quatro estudos que continham cerca de 22961 usuários atuais de inibidores de DPP4 (cerca de 568 fraturas) e 8505 usuários atuais de análogos do GLP1 (202 fraturas). Nem o uso de inibidores de DPP-4 nem o de análogos do GLP-1 estiveram associados com menor risco de fraturas na coorte de pacientes estudada. Os resultados da metanálise de dados populacionais de vida real demonstraram que, ao contrário dos dados agrupados de ensaios randomizados controlados, o uso atual de incretinas (inibidores de DPP4 ou análogos do GLP1) não foi associado a diminuição do risco de fratura. Além disso, o uso de análogos do GLP1 foi associado a risco aumentado de qualquer fratura se a dose diária média excedesse 22,5 µg por dia. Os resultados estão em conformidade com uma metanálise anteriormente publicada, onde não se mostrou associação entre o uso de análogos do GLP1 e o risco de fratura. É possível que as discrepâncias entre os dados combinados dos ensaios randomizados controlados e os dados populacionais de vida real do presente estudo possam ser resultado do viés de seleção devido ao uso de critérios rigorosos de inclusão e exclusão e ao fato de que os dados relativos às fraturas nos ensaios randomizados não tiveram desfechos pré-definidos e, portanto, não foram rotineiramente e sistematicamente coletados. É importante ressaltar que a noção de que as incretinas podem ter efeitos esqueléticos provém de estudos in vitro e experimentais em animais, possivelmente agindo através da inibição dos osteoclastos e da modulação das células C da tireoide, que expressam receptores para incretina.

Em resumo, esta metanálise demonstrou que o uso atual de agentes baseados em incretina, sejam eles inibidores de DPP4 ou análogos de GLP1, não foi associado com menor risco de fratura. Além disso, o uso atual de análogos de GLP1 estava associado a um risco aumentado de qualquer fratura quando a dose diária média excedia 22,5 µg por dia. Estudos com número maior de pacientes e desfechos esqueléticos pré-definidos serão necessários para investigar de forma detalhada a associação das incretinas com o risco de fraturas.

Driessen, JH; de Vries, F; van Onzenoort, H; Harvey, NC; Neef, C; van den Bergh, JP; Vestergaard, P; Henry, RM. **THE USE OF INCRETINS AND FRACTURES - A META-ANALYSIS ON POPULATION-BASED REAL LIFE DATA.** Br J Clin Pharmacol. 2017 Apr;83(4):923-926. doi: 10.1111/bcp.13167. Epub 2016 Dec 7.

Perspectivas no manejo da artrite associada ao vírus Chikungunya

A células T está emergindo como alvo potencial para estratégias de tratamento da artrite associada ao vírus Chikungunya. Dois estudos independentes publicados na revista Science Translational Medicine demonstraram melhora da doença quando células T CD4 + patogênicas foram moduladas em camundongos infectados com o vírus Chikungunya.

A febre Chikungunya é uma doença transmitida por mosquito que normalmente resulta em artrite em pacientes infectados (artrite Chikungunya). A artrite Chikungunya se assemelha a artrite reumatoide (AR) e tem sido tratada com analgésicos, anti-inflamatórios e glicocorticoides, medicações sintomáticas e, baseado na opinião de especialistas, DMARDs sintéticos e biológicos. Faltam, no momento, tratamentos específicos para a artrite Chikungunya. Os autores destes dois estudos demonstraram que as células T CD4 +, e não as células T CD8 +, tem papel patogênico na indução da inflamação articular associada ao vírus Chikungunya.

As células T envolvidas na patogênese da doença foram caracterizadas com a intenção de melhor mapear o potencial alvo terapêutico. Através do uso de proteoma de amplo rastreamento, os pesquisadores identificaram epitópos dentro das proteínas virais nsP1 e E2 que foram reconhecidas pelas células T CD4 + esplênicas de camundongos infectados com o vírus Chikungunya. A transferência de células T CD4 + específicas para nsP1 ou para E2 para camundongos deficientes em receptor de célula T (camundongo nude) promoveu inflamação articular no camundongo receptor. Para explorar os efeitos da modulação das células T na patogênese da doença, os autores testaram vários fármacos supressores de células T em camundongos infectados com Chikungunya. Foi demonstrado que o tratamento com fingolimode bloqueia o movimento das células T CD4 + para a articulação de hospedeiros infectados, resultando em uma redução da artrite.

Num estudo separado, Miner e colaboradores testaram oito diferentes DMARDs, que são comumente usados para tratar pacientes com AR, em camundongos infectados com o vírus Chikungunya. Estudos prévios sugeriram que as terapias com DMARD que funcionam no manejo da AR e que tem por alvo a célula T também podem funcionar na artrite por chikungunya. Estes pesquisadores mostraram que o abatacept (um fármaco que bloqueia a co-estimulação das células T) e o inibidor de Janus quinase tofacitinibe reduzem a inflamação articular em camundongos infectados com Chikungunya. Os autores também reportaram que enquanto o tratamento com abatacept ou um anticorpo monoclonal anti-Chikungunya humano diminuiu parcialmente a gravidade da artrite em camundongos infectados, a combinação destas duas terapias completamente bloqueou a doença, com uma redução no edema das articulações, quimiocinas e níveis de citocinas pró-inflamatórias e leucócitos teciduais. Esses achados abrem a perspectiva de tratamento da artrite Chikungunya combinando medicações aprovadas para AR com terapêutica antiviral específica.

Juntos, os resultados destes dois estudos mostram duas abordagens diferentes de modulação da célula T que melhoraram a gravidade da artrite chikungunya em camundongos. Estas estratégias terapêuticas também podem ser relevantes para o tratamento de artrite inflamatória associada a outras doenças infecciosas. Como os modelos animais não recapitulam completamente as doenças humanas, estudos em humanos serão cruciais para confirmação.

Teo, T. H. et al.

FINGOLIMOD TREATMENT ABROGATES CHIKUNGUNYA VIRUS-INDUCED ARTHRALGIA.

Sci. Transl. Med. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal1333> (2017) | Miner, JJ; et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. Sci. Transl. Med. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aah3438> (2017).





Da contracepção à menopausa: algumas recomendações do EULAR para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de anticorpos antifosfolípides

O *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicou, recentemente, algumas recomendações básicas para o manejo de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e/ou síndrome de anticorpos antifosfolípides (SAAF) em situações que frequentemente angustiam as pacientes e os profissionais de saúde que as assistem, como o planejamento familiar, a reprodução assistida, gestação e menopausa. Há um grande número de necessidades e questionamentos ainda não atendidos por meio dos estudos atualmente disponíveis, mas o texto do EULAR procura discutir alguns pontos como o efeito da gestação na atividade da doença materna, o impacto da atividade da doença e do uso de medicações na saúde do feto e também a reprodução assistida, uso de contraceptivos e o uso da terapia de reposição hormonal durante a menopausa.

São considerados os principais fatores de risco para desfechos adversos materno e fetal, a atividade da doença no momento da concepção, particularmente a nefrite lúpica prévia ou atual e a presença de anticorpos antifosfolípides (AFL) e/ou SAAF. Nesse último caso, aquelas que apresentam um painel de anticorpos AFL de maior risco, como anticoagulante lúpico positivo, múltiplos anticorpos AFL, particularmente quando em título moderado a elevado, ou que já apresentaram manifestações clínicas trombóticas ou gestacionais da SAAF são as de pior prognóstico. Nessa condição, deve-se considerar, além do estrito controle pressórico, o uso de aspirina e/ou heparina de baixo peso molecular.

Quando opta-se por retardar a concepção, a escolha do método contraceptivo deve basear-se na atividade da doença e no risco trombótico, sendo que o dispositivo intrauterino – DIU de cobre pode ser oferecido a todas as pacientes com LES ou SAAF. Contudo, hoje sabe-se que as mulheres com LES em remissão e com anticorpos AFL negativos podem usar contraceptivos hormonais combinados. Já para aquelas cujos anticorpos AFL são positivos, com ou sem SAAF, pode-se considerar métodos contraceptivos hormonais que contenham apenas progesterona, principalmente se estiverem anticoaguladas e sempre ponderando-se o risco de trombose.

Já no que diz respeito às técnicas de preservação da fertilidade naquelas pacientes em uso de ciclofosfamida, os análogos do GnRH continuam sendo os mais frequentemente utilizados. Sugere-se que sejam iniciados 22 dias antes da primeira aplicação de ciclofosfamida. Ainda que tenhamos apenas estudos observacionais sobre a terapia de indução da ovulação e fertilização in vitro nas pacientes com LES e SAAF, parece haver segurança quando realizadas em pacien-

tes com doença em remissão e recebendo terapia antitrombótica quando apresentarem anticorpos AFL positivos.

As recomendações referentes ao lúpus neonatal, considerando-se o monitoramento cardíaco fetal naquelas pacientes com anti-Ro e/ou anti-La positivos permanecem as mesmas, mas ainda é questionável se a realização do ecocardiograma fetal semanal/quinzenal a partir da 16^o até a 26^o semana e menos frequente após, é custo efetivo, considerando-se que o risco do bloqueio cardíaco congênito é baixo (0,7 a 2%).

O texto do EULAR reforça os benefícios do uso de hidrocorticoide durante a gestação e reitera que os glicocorticoides, quando indicados, devem ser utilizados na menor dose possível, além de lembrar que algumas medicações frequentemente usadas por essas pacientes, como o micofenolato, são teratogênicas.

Adicionalmente, há uma recomendação sobre a terapia de reposição hormonal, que pode ser utilizada por aquelas pacientes com LES e anticorpos AFL negativos cuja doença esteja em remissão.

Há também recomendações sobre a necessidade de exames de colpocitologia oncológica mais frequentes nas pacientes imunossuprimidas, que devem também ser vacinadas contra o HPV quando a doença estiver estável.

Ainda que o texto não seja suficiente para responder a todas as dúvidas relacionadas a esses temas abordados, não deixa de ser um guia útil e que também traz boas referências bibliográficas para nos auxiliar na condução desses momentos especiais e críticos na vida das pacientes com LES e SAAF.

Andreoli, L; Bertsias, GK; Agmon-Levin, N; Brown, S; Cervera, R; Costedoat-Chalumeau, N; et al.
EULAR RECOMMENDATIONS FOR WOMEN'S HEALTH AND THE MANAGEMENT OF FAMILY PLANNING, ASSISTED REPRODUCTION, PREGNANCY AND MENOPAUSE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND/OR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.
Ann Rheum Dis 2017;76:476–485.

Doenças intersticiais pulmonares e artrite reumatoide: ainda hoje uma associação de elevada mortalidade

As doenças intersticiais pulmonares (DIP) são manifestações extra articulares que podem acometer os pacientes com artrite reumatoide (AR), seja antecedendo o quadro articular ou após anos da doença, acarretando elevada morbidade e mortalidade. Os dois subtipos de DIP mais frequentes são a pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia intersticial não específica (PINE). Apesar do grande impacto das DIP na AR, são limitados os dados de sobrevida e prognóstico desses pacientes por causa da falta de estudos de seguimento de

longo prazo. Adicionalmente, não há consenso sobre quais parâmetros são os mais adequados para a avaliação do curso e prognóstico desses pacientes. Nesse cenário, os objetivos desse estudo foram caracterizar a DIP na AR em uma coorte de um único centro, avaliar a mortalidade e verificar a capacidade de dois modelos (GAP e ILDGAP) calcularem o risco desse desfecho nessa população.

No tocante à metodologia, todos os pacientes com AR e DIP avaliados na *Mayo Clinic* de 1998 a 2014, sem outra doença reumatológica associada, a não ser a síndrome de Sjögren secundária, com ou sem doenças obstrutivas de vias aéreas associadas ao quadro restritivo, foram incluídos. Analisaram-se as características da AR e as tomografias de tórax (TC) de alta resolução, bem como os testes funcionais de todos os pacientes. A sobrevida foi estimada por meio da metodologia de Kaplan Meier e ambos os modelos (GAP e ILDGAP) foram aplicados.

Nesse estudo foram incluídos 181 pacientes com DIP em contexto de AR, sendo que 37% nunca haviam fumado. O subtipo mais frequente foi a PIU (54%), sendo a maioria pacientes com AR soropositiva (82%). A TC de tórax de alta resolução e a difusão de monóxido de carbono (DLCO) foram os métodos mais sensíveis de detecção de DIP. A média de idade para o diagnóstico foi 67,4 anos, sendo a mediana de tempo entre o diagnóstico de AR e DIP de 4,9 anos e a de seguimento dos pacientes, 3,1 anos. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 59,7%, não tendo havido diferença entre os dois subtipos de DIP (PIU e PINE). Os principais preditores de mortalidade foram a idade, duração da AR e reduzida capacidade de difusão na DLCO no momento do diagnóstico da DIP. Já o sexo, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva, fator reumatóide e/ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados e doença erosiva não foram fatores que influenciaram a mortalidade.

Os escores GAP (*gender, age, lung physiology*) e ILD-GAP foram calculados para 159 pacientes. Desses, um total de 30 pacientes morreram ao longo de três anos após o diagnóstico da DIP. O modelo GAP foi capaz de prever 31 mortes, demonstrando uma boa calibração e discriminação, com bom desempenho mesmo com a variabilidade de idade, positividade para o fator reumatóide e tipo de DIP, particularmente dentre aqueles em estágios mais avançados da doença pulmonar.

A DIP na AR permanece como uma manifestação desafiadora, ainda de elevada mortalidade. A utilização do modelo GAP na prática clínica pode ser útil para o manejo desses pacientes, nos auxiliando na definição do prognóstico e na escolha do tratamento.

Zamora-legoff, JA; Krause, ML; Crowson, CS; Ryu JH; Matteson, EL.

PATTERNS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND MORTALITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS.
Rheumatology (Oxford) 2017;56 (3):344-350.

A aplicabilidade da ultrassonografia no diagnóstico de gota

Assim como em várias outras doenças reumatológicas, a ultrassonografia (US) tem sido cada vez mais utilizada para o diagnóstico da gota na prática clínica. São achados ultrassonográficos da deposição de cristais de monourato de sódio: o sinal do duplo contorno (realce irregular e hiperecogênico da superfície articular da cartilagem hialina), agregados hiperecogênicos sugestivos de tofos intrarticulares ou peritendíneos, ou ainda focos hiperecogênicos flutuando no espaço articular.

No estudo multicêntrico e transversal *Study for Updated Gout Classification Criteria* (SUGAR), demonstrou-se que os achados ultrassonográficos contribuem para a identificação da gota com um *odds ratio* de 7,2. O objetivo desse estudo foi determinar a sensibilidade e especificidade desses achados ultrassonográficos para o diagnóstico da gota nessa coorte internacional. Adicionalmente, diferenciar as características da US na doença inicial e tardia e entre aqueles com e sem tofos ao exame físico. Como o objetivo primário foi avaliar o desempenho do método na prática clínica, não foi realizado um treinamento de ultrassonografia específico antes do estudo.

Foram avaliados os dados do estudo SUGAR, de pacientes encaminhados por suspeita de gota, com pelo menos uma articulação edemaciada. Todos os pacientes submeteram-se a artrocentese e foram considerados como casos aqueles que apresentavam cristais de monourato de sódio no líquido sinovial.

Dentre os pacientes do estudo, 824 indivíduos foram avaliados por meio de US, realizado por radiologistas ou reumatologistas. A sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo para a presença de pelo menos uma característica ultrassonográfica da gota foram de 76.9%, 84.3%, 83.3% e 78.1%, respectivamente. A sensibilidade foi maior dentre os pacientes com doença cuja duração era igual ou superior a dois anos e entre aqueles com nódulos subcutâneos ao exame físico.

Não houve diferença significativa nos parâmetros avaliados para os achados ao US considerando-se a experiência dos ultrassonografistas quando estratificados em <10 ou ≥10 anos de prática.

Adicionalmente foi avaliada a especificidade dos achados ultrassonográficos na diferenciação entre indivíduos com gota e doença por deposição de pirofosfato de cálcio (CPPD). Quando comparados aos indivíduos com CPPD, a US manteve ainda elevada sensibilidade (88-96%) e valor preditivo positivo (93-97%) na identificação de gota.

O achado positivo à US associou-se à presença de tofo ao exame físico, a valores séricos elevados de ácido úrico e a anormalidades radiográficas, como cistos e erosões. Ainda que o desempenho da US tenha sido melhor dentre aqueles pacientes que não necessitariam de métodos de imagem para o diagnóstico, como aqueles com tofo ao exame físico, não deixou de ser bom dentre aqueles indivíduos com clínica

não específica, mantendo elevada especificidade nesses casos, próxima de 90%.

Portanto, a US pode ser útil no diagnóstico não invasivo de gota, ainda que tenha apresentado sensibilidade moderada dentre os casos sem manifestações clínicas clássicas, mas com elevada especificidade, contribuindo também no diagnóstico diferencial de CPPD.

Ogdie, A; Taylor, WJ; Neogi, T; Fransen, J; Jansen, TL; Schumacher, HR; et al.

PERFORMANCE OF ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF GOUT IN A MULTICENTER STUDY: COMPARISON WITH MONOSODIUM URATE MONOHYDRATE CRYSTAL ANALYSIS AS THE GOLD STANDARD.

Arthritis Rheumatol 2017;69(2):429-438.

Hiperuricemia induzida por drogas, uma realidade na prática clínica diária

A hiperuricemia é uma das condições mais frequentes na prática clínica diária, acometendo até 20% em algumas populações. A hiperuricemia é também reconhecida como fator de risco independente para mortalidade cardiovascular. A gota, por sua vez, é a artropatia inflamatória mais comum em adultos, com prevalência estimada de 0,9% a 2,5% em diferentes países da Europa a 3,9% dos norte americanos.

Além do álcool e da dieta, múltiplas drogas desempenham um importante papel na patogênese da hiperuricemia. Com os novos métodos diagnósticos e de tratamento atualmente disponíveis, a polifarmácia, administração de vários medicamentos concomitantes e em tempo prolongado a um mesmo paciente, tornou-se uma realidade. Com isso, eventos adversos a tais medicações também tornaram-se mais frequentes. A hiperuricemia induzida por drogas pode ocorrer pelo aumento da reabsorção e/ou diminuição da secreção do ácido úrico ou mesmo por aumento da sua produção.

Em artigo recentemente publicado no *Rheumatology*, Salem e colaboradores descrevem diversas classes de drogas e os mecanismos pelos quais esses fármacos levam à hiperuricemia. Essas drogas incluem diuréticos, agentes imunossupressores, drogas antituberculosas, ácido nicotínico, aspirina, drogas quimioterápicas e outras utilizadas corriqueiramente na prática clínica do reumatologista, como omeprazol, sildenafil e teriparatida. Os diuréticos de alça e tiazídicos são uma das causas mais importantes de hiperuricemia secundária. Inibidores de calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimus, utilizadas no tratamento das doenças reumáticas autoimunes são outras causas frequentes. São discutidos ainda o significado clínico e condutas terapêuticas que podem ser utilizados no manejo e prevenção desta morbidade.

Salem, CB; Slim, R; Fathallah, N; Hmouda H.

DRUG-INDUCED HYPERURICAEMIA AND GOUT.

Rheumatology 2017; 56: 679–88.

A vitamina D é uma esperança no tratamento das doenças reumáticas autoimunes?

A vitamina D é um hormônio esteroide importante para homeostase do cálcio e para a saúde óssea. Nos últimos anos, diversos estudos demonstraram também seus efeitos pleiotrópicos, incluindo sua ação sobre o sistema imune. Em estudos populacionais observacionais tem sido identificadas associações entre deficiência de vitamina D e diversas doenças crônicas.

Embora seja amplamente reconhecida a elevada prevalência da deficiência de vitamina D em algumas doenças reumáticas autoimunes, seu verdadeiro papel no desenvolvimento, progressão e manifestações clínicas ainda não está claro. Além disso, ainda há de se estabelecer quais pacientes realmente devem ser avaliados quanto aos níveis da vitamina D, assim como quais benefícios devem ser esperados após a sua reposição.

Muito além dos seus efeitos sobre o metabolismo ósseo, no artigo ora reportado são revisadas as evidências acerca do uso da vitamina D para o tratamento das manifestações das doenças reumáticas autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, miopatias inflamatórias e esclerose sistêmica. São descritas a prevalência da deficiência de vitamina D e, de maneira peculiar, os autores discorrem, especialmente no LES, sobre as possíveis causas e consequências da hipovitaminose D na doença e suas implicações, incluindo aspectos genéticos, seu papel na imunomodulação e na atividade da doença. Apesar de escassos, também são discutidos estudos que avaliaram os efeitos da reposição da vitamina D no sistema imune e na atividade da doença.

Outro ponto interessante é a discussão sobre qual nível sérico de vitamina D seria ideal para sua ação em diferentes órgãos e sistemas, incluindo metabolismo ósseo, sistema imune e endocrinometabólico.

Por fim, embora mais estudos sejam necessários para compreensão do verdadeiro papel da vitamina D nas doenças reumáticas autoimunes, vale a leitura com análise crítica de tema que ainda causa discussões calorosas entre diversas especialidades.

Reynolds, JA; Bruce, IN.

VITAMIN D TREATMENT FOR CONNECTIVE TISSUE DISEASES: HOPE BEYOND THE HYPE?

Rheumatology 2017; 56: 178–86.



Tempo frio, época de rever o tratamento das úlceras digitais na esclerose sistêmica

Chega o inverno e com ele, um clima agradável para ver um bom filme, frequentar um ótimo restaurante, tomar um vinho e comer fondue. Com a mudança na temperatura também aumenta a incidência do fenômeno de Raynaud e de úlceras digitais na esclerose sistêmica. Estas últimas, além de causa importante de dor, são marcadoras de envolvimento de órgão interno e mortalidade na doença.

Neste artigo são discutidos a fisiopatologia da formação das úlceras e aspectos práticos no seu manejo. Com texto leve e de fácil leitura com aplicabilidade na prática clínica diária, são descritas medidas gerais não farmacológicas e farmacológicas na prevenção e tratamento das lesões, incluindo fluxogramas de fácil compreensão.

Inicialmente, os autores destacam a importância do diagnóstico precoce das úlceras e a identificação e tratamento de comorbidades que contribuem para o seu aparecimento e progressão, como tabagismo, envolvimento de grandes vasos e infecções. A limpeza e curativos a base de alginato e antibióticos tópicos em lesões

secas e de hidrogel e hidrocoloides em curativos úmidos são destaques como cuidados primários.

Para o tratamento farmacológico, são descritas as evidências recentes no uso de drogas vasodilatadoras, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da fosfodiesterase-5, antagonistas dos receptores de endotelina-1 e análogos de prostaglandinas. Por último, são descritas algumas modalidades para tratamento cirúrgico, como simpatectomia digital e a aplicação de toxina botulínica. Os autores reforçam o conceito de que não mais se recomenda a simpatectomia torácica como modalidade de tratamento nessa entidade.

Desta forma, há terapias efetivas tanto na prevenção como no tratamento das úlceras digitais da esclerose sistêmica. Muitas destas medicações são disponíveis no Brasil, incluindo o Sistema Único de Saúde.

Vale a pena rever!

Hughes, M; Herrick, AL.
DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS.
Rheumatology 2017; 56: 14–25.