

REUMATO

em Revista



XIV Jornada
Paranaense de
Reumatologia
ReumAtiva

**Entendendo os
novos tratamentos
para osteoporose**

**Tênis: a paixão
do menino que
virou médico**

**Resenha cultural
e muito mais!**



VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO

Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia

Presidente

PALAVRAS DO PRESIDENTE

Avançando juntos na reumatologia e na educação continuada

É com grande satisfação e orgulho que nos encontramos novamente nesta edição da Reumato em Revista – publicação digital da Sociedade Paranaense de Reumatologia (SPR). E na condição de presidente desta entidade formada por profissionais comprometidos com a excelência médica, é uma honra dirigir-me a todos para compartilhar nossos avanços, conquistas e aspirações na especialidade.

O campo da reumatologia tem evoluído a passos largos, impulsionado pelos avanços em pesquisa e tecnologia. Cada descoberta ou estudos pioneiros contribuem para uma compreensão mais profunda das doenças reumáticas, permitindo que nós, médicos - abordemos com mais precisão e eficácia os desafios enfrentados por nossos pacientes.

Esta edição reflete muito sobre uma busca constante pela excelência, apresentando eventos importantes da grade científica que trouxeram estudos e médicos de renome que estão moldando o cenário da reumatologia - abrindo novas possibilidades para um cuidado mais personalizado e uma medicina mais humanizada.

No entanto, é essencial lembrar que o conhecimento só é verdadeiramente poderoso quando compartilhado. A educação continuada é o pilar que sustenta nossa capacidade de prestar cuidados excepcionais aos nossos pacientes.

Enquanto profissionais de saúde, nosso compromisso com a aprendizagem constante é uma responsabilidade que não devemos subestimar. A medicina está em constante evolução - e, apenas a dedicação em manter-se atualizado é que permite a um médico - oferecer tratamentos baseados em evidências clínicas atuais e cuidados da mais alta qualidade.

A Reumato em Revista desempenha um papel crucial na disseminação desse conhecimento. Ao compartilhar pesquisas, estudos de caso, e assuntos pertinentes à especialidade, promovemos um ambiente onde o aprendizado é contínuo e a colaboração é incentivada.

Esta publicação nunca será apenas uma coleção de artigos; mas sim - ferramenta para inspirar, informar e motivar, capacitando-nos a superar desafios e elevar constantemente o padrão de cuidados, de forma dinâmica e dedicada à paixão maior que é a reumatologia.



SINARA DA SILVA FREITAS

Editora Científica da Reumato em Revista

Editorial

Explorando os horizontes da reumatologia

Com muita alegria saudamos a todos na Edição nº 11 da Reumato em Revista - dedicada ao suprasumo da reumatologia, campo da medicina que fascina com sua grande complexidade e a busca incessante para entendermos, tratarmos as doenças do corpo, mas tocarmos as almas de nossos pacientes.

Os avanços científicos são cada vez mais notáveis e o trabalho do reumatologista é mergulhar nas pesquisas e na clínica num esforço em conjunto para melhorar a vida de quem é afetado por condições adversas.

Por abranger um espectro diversificado de doenças, cada uma delas apresentando suas peculiaridades e desafios – não podemos ser únicos ou pensarmos a sós, jamais podemos nos esquecer dos profissionais que nos ajudam nessa missão.

Também não podemos nos esquivar do estudo continuado, meticoloso e de conhecer pesquisas inovadoras, (além do tão precioso networking!) para nos aprimorarmos.

Celebramos o sucesso de um evento paranaense por criação – e que teve em uma de suas maiores edições – a beleza e o conagraçamento entre profissionais respeitados e gabaritados para atualização científica, as perspectivas futuras e debates em áreas de incerteza, além da integração com demais especialidades, no sucesso que foi a XIV Jornada Paranaense de Reumatologia – ReumAtiva.

Confira nessas páginas - os segredos por trás de doenças como lúpus eritematoso sistêmico, osteoporose, as diferenças entre homens e mulheres nas espondiloartrites e muito mais! Mas aproveite para saber também sobre o interessante esporte que um colega pratica desde criança e uma dica cultural incrível para trazer leveza. Boa leitura a todos!

Sumário

ReumAtiva	6	A experiência da XIV Jornada Paranaense de Reumatologia – ReumAtiva. Evento reuniu especialistas de renome nacional e internacional na cidade de Curitiba
Novos alvos terapêuticos no lúpus eritematoso sistêmico e a importância de conhecer a fisiopatologia da doença	9	Lucila Stange Rezende Fronza
+ Cultura	16	Ana Luísa Berti Guimarães Sella discorre sobre Arnold Schwarzenegger, sua carreira e vida em uma observação detalhada sobre “o astro do cinema brucutu”
Investigação do fenômeno de Raynaud na infância	19	Christina Feitosa Pelajo
Tênis: a paixão do menino que virou médico	23	Como o esporte entrou na vida do menino Diogo Lacerda, que ao crescer tornou-se médico sem abandonar o tênis em momento algum
Entendendo os novos tratamentos para osteoporose	26	Felipe Merchan Ferraz Grizzo
XI Simpósio do Interior do Paraná	32	Destaque para um olhar aprofundado sobre as colagenoses
Diferenças entre os sexos nas espondiloartrites axiais: uma nova versão da síndrome de Yentl?	35	Ana Paula Beckhauser
Linfadenopatia em doenças autoimunes	43	Paulo Roberto Donadio e Lais Yurie Facimoto

REUMATO EM REVISTA SOCIEDADE PARANAENSE DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA 2023/ 2024

Presidente
Valderílio Feijó Azevedo

Vice-presidente
Carolina de Souza Müller

Diretora científica
Debora Karine Marinello

Secretaria geral
Deborah Negrão Gonçalo Dias

1º Secretario
Carlos Frederico Rodrigues Parchen

Tesoureira Geral
Chayanne Natielle Rossetto

1º Tesoureira
Sinara da Silva Freitas

Diretora de mídias
Dra Maria Cristina Singer Wallbach

Editora científica Reumato em Revista
Sinara da Silva Freitas

Imagens
Banco de Imagens: direitos - Senivpetro

Editoração
Allez Comunicação
Telefones: (44) 3041-6404 | (44) 99933-1555

Desafie suas EXPECTATIVAS*

RINVOQ® (upadacitinibe) é o **inibidor seletivo** da JAK1 desenvolvido pela **AbbVie**. Com a simplicidade de uma dose, **um comprimido** uma vez ao dia, RINVOQ® (upadacitinibe) oferece...



Remissão
significativamente maior e sustentada¹⁻⁴



Eficácia
rápida e consistente²⁻⁷



Perfil de **segurança** amplamente estudado e bem caracterizado³⁻⁸



*Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX foi superior a adalimumabe + MTX na semana 12 quanto às taxas de pacientes que atingiram ACR50 ($p < .001$), quanto à variação na dor ($p < .001$) e na melhora da capacidade funcional ($p < .001$) na semana 12 em relação à visita inicial. A terapia combinada Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX demonstrou inibir significativamente os danos estruturais às articulações ($p < .001$) vs. placebo. Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX apresentou taxas de remissão significativamente maiores^a vs. placebo + MTX^b e adalimumabe + MTX ($p < .001$) para ambas as comparações^c. Taxas de remissão foram sustentadas até 3 anos e maiores significativamente vs. adalimumabe + MTX^d. ($p < .001$).^{1,2} Rinvoq® (upadacitinibe) em monoterapia apresentou taxas importantes de remissão em pacientes MTX-IR em 84 semanas de análise.³ Para análise de segurança integrada, 6 ensaios clínicos de fase 3 de Rinvoq® (upadacitinibe) foram incluídos, sendo 3209 pacientes que tomaram ao menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg 1x ao dia, com um total de 7023.8 pacientes-ano de exposição.⁴

^a Remissão medida por DAS28-PCR < 2.6 ; ^b Indica comparação com controle por multiplicidade de Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX e placebo + MTX; ^c Objetivo não classificado especificado previamente não controlado por multiplicidade, valor de p nominal informado; ^d Superioridade para ACR50, variação de dor e HAQ-DI para Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX vs. adalimumabe + MTX na semana 12 foram objetivos secundários classificados controlados por multiplicidade; valor nominal de p fornecido.

ACR50: melhora de ao menos 50% no critério principal do American college of Rheumatology; **MTX-IR:** não respondedores ao MTX; **DMARD:** droga modificadora do curso da doença.

Contraindicação/Interações medicamentosas: RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave, com tuberculose ativa ou infecções graves ativas, em pacientes grávidas ou com hipersensibilidade ao upadacitinibe ou aos excipientes da fórmula. A exposição ao medicamento é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 e é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4.

Referências: 1. Bula do produto - RINVOQ® (upadacitinibe). 2. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2019; (0): 1-13. DOI 10.1002/art.41032. 3. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 3 YEARS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (Suppl 1): 251. Abstract POS008. Poster apresentado no EULAR 2021 congresso virtual. 4. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250. 5. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. 6. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. 7. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2. 8. Cohen SB, van Vollenhoven R, Curtis JR, et al. Integrated 8. Safety Profile of Upadacitinib with up to 4.5 Years of Exposure in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80 (suppl 1):328. Abstract POS0220 (Poster apresentado no EULAR 2021 congresso virtual).

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material 07 Modelos de lâminas promocionais, RINVOQ_AR, não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e distribuído em janeiro/2023. BR-RNQR-220069.



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

abbvie

Escaneie o QR Code
para acessar a minibula
do produto RINVOQ®
(upadacitinibe):



Jornada Paranaense de Reumatologia

ReumAtiva



REUMATIVA: O MAIOR EVENTO DA REUMATOLOGIA PARANAENSE

A XIV Jornada Paranaense de Reumatologia – ReumAtiva aconteceu numa trajetória educacional inspiradora entre os dias 28 e 29 de julho em Curitiba. O evento reuniu mentes brilhantes conectadas pelo conhecimento e a saúde reumática em um grande compartilhamento de conteúdo científico.

Ao longo dos anos, as jornadas paranaenses se estabeleceram como eventos científicos importantes no Brasil, que trouxeram à luz os últimos avanços, descobertas e tendências na área. Em 2023, a ReumAtiva reuniu 213 participantes - conectando profissionais, pesquisadores e entusiastas comprometidos com a compreensão e o tratamento das doenças reumáticas.

De ousadas pesquisas a abordagens clínicas inovadoras, a ReumAtiva contou com especialistas renomados e discussões envolventes sobre os temas mais prementes da reumatologia contemporânea em dois dias de evento híbrido com transmissão profissional ao vivo.

A riqueza das palestras proferidas por médicos e profissionais atuantes e com pensamento crítico em seus segmentos na área da saúde - despertou insights e análises críticas sobre os avanços mais recentes.

A programação variada também contou com temas como diagnóstico e novos tratamentos, tratamento personalizado, manejo multidisciplinar, como os componentes da qualidade de vida como o sono, peso, exercícios e alimentação impactam no dia a dia, abordagens inovadoras para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, como não cair em armadilhas de tratamentos não padronizados, e, também - um olhar aprofundado sobre a principal artrite inflamatória da especialidade - a artrite reumatoide.

Diversos foram os destaques nos dias de evento organizado pela SPR (que apoia a produção científica dos reumatologistas paranaenses). A integração entre demais especialidades clínicas como a psiquiatria, a hematologia, a cardiologia, a nutrição e a psicologia também fizeram parte da grade.



Foto 1: Participantes da XIV Jornada Paranaense de Reumatologia - ReumAtiva



Foto 2: Os reumatologistas Leonardo Schmidt, Debora Marinello, Lícia Mota, Claudine Burkiewicz e Andreas Funke na ReumAtiva

Nomes conhecidos da medicina como o da Dra. Lícia Mota (DF), Dr. Cristiano Campanhollo (SP), Dr. Rodrigo Luppino Assad (SP), Dra. Sheila Knupp Feitosa de Oliveira (RJ), Dr. Eduardo dos Santos Paiva (PR), Dr. Sebastião Cezar Radominski, Dr. Leonardo Schmidt e Dr. Andreas Funke (PR), entre outros – fizeram parte do corpo de profissionais com a palavra na ReumAtiva – que encerrou com nada mais, nada menos do que a Dra. Grace Wright da Association of Women in Rheumatology (no Instagram @awirgroup) apresentando o estudo “Sex Differences in Rheumatic Diseases”).



Foto 3: Dra. Grace Wright apresentou ao vivo a palestra “Sex Differences in Rheumatic Diseases”

A ReumAtiva é a prova viva de que uma das maiores edições das jornadas de toda a história da Sociedade Paranaense de Reumatologia, além de ser um evento educacional primoroso, promove a cultura de colaboração, o networking, a troca de ideias, cria conexões entre os profissionais para que impulsionem o progresso e a modernidade constante na especialidade.

Para 2024, a diretoria já promete um evento mais robusto em alusão ao décimo quinto ano na promoção do conhecimento e da inovação com o intuito de cada vez mais humanizar a medicina e melhorar a vida de quem é acometido pelas doenças reumáticas.



Foto 4: Antonio Carlos Monteiro Ribas, Marco Antônio Araújo da Rocha Loures, Acir Rachid Filho e Valderílio Feijó Azevedo - ex-presidentes e presidente do biênio 2023/2024 da Sociedade Paranaense de Reumatologia



Foto 5: Sheilla Knupp Feitosa de Oliveira, Eduardo dos Santos Paiva, Rodrigo Luppino Assad, Acir Rachid Filho e Debora Marinello em momento de descontração na ReumAtiva

CONSIDERE ASSOCIAR BENLYSTA AO TRATAMENTO DOS SEUS PACIENTES PARA MODIFICAR O CURSO DO LÚPUS E DA NEFRITE LÚPICA

TEM COMO ALVO o BlyS solúvel, reduzindo a sobrevida dos linfócitos B autorreativos¹

MINIMIZA a atividade da doença

Redução significativa da atividade da doença na semana 52 vs. TP²

redução em 39% do risco de *flares* graves ao longo de 52 semanas vs. TP³

MINIMIZA a dose de corticoides

50% de redução na dose de corticoides vs. período basal ao longo de 6 meses em vida real⁴

REDUZ a progressão de dano aos órgãos⁵

Perfil de **segurança** **CONSISTENTE** entre as diversas populações de pacientes em diversos estudos clínicos⁶⁻¹¹

Informações de segurança: **Contraindicação:** pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso; **Interação Medicamentosa:** não foram realizados estudos de interação com o belimumabe; **Reações Adversas:** infecções não oportunistas, virais ou bacterianas; náuseas e dor nas extremidades.



Mais de uma década de compromisso com os pacientes com lúpus

Benlysta
belimumabe

Escaneie o QR code ao lado e acesse a bula de Benlysta Pó Liofilizado.



Escaneie o QR code ao lado e acesse a bula de Benlysta Solução Injetável.



TP: Terapia Padrão

Referências: 1. BENLYSTA (belimumabe). Bula do produto; 2. Navarra, SV. Et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377:721-731, 2011; 3. PETRI, M. et al. Belimumab reduces severe flares in systemic lupus erythematosus across multiple patient subgroups: results of a large integrated analysis. Poster apresentado no American College of Rheumatology (ACR). Novembro 2021, 1-10. Abstract 1295; 4. Collins CE, et al. Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies. *Rheumatol Ther*, 7:949-965, 2020; 5. UROWITZ MB, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:372-379; 6. ZHANG, F. et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis*, 77(3):355-363, 2018; 7. FURIE, R. et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, 383:1117-1128, 2020; 8. STOHL, W. et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*, 69(5):1016-1027, 2017; 9. WALLACE, DJ. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 15;61(9):1168-78, 2009; 10. D'CRUZ, D. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients of black race with systemic lupus erythematosus: Results from the EMBRACE study. *Lupus Sci Med*, 6:A149-A150, 2019; 11. SHEIKH, S. et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol*, 3(2):E122-30, 2021;

Este material é de propriedade da GSK, a reprodução deste é proibida sem o consentimento da empresa. Informação destinada exclusivamente para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula do produto, antes da prescrição de qualquer medicamento/vacina. Mais informações à disposição, sob solicitação ao Departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 2233 ou medinfo@gsk.com). Para notificar informações de segurança, incluindo eventos adversos, ocorridos durante o uso de medicamentos/vacinas da GSK, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK. As marcas registradas pertencem ou são licenciadas ao grupo de empresas GSK.

PM-BR-BEL-BNNR-230003 | MAR/2023

INFORMAÇÕES
MÉDICAS | FARMACO
VIGILÂNCIA
medinfo@gsk.com | farmacovigilancia@gsk.com

Estrada dos Bandeirantes, 8464
Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10





NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS NO LÚPUS ERYTEMATOSO SISTÊMICO E A IMPORTÂNCIA DE CONHECER A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune, que acomete principalmente mulheres em idade fértil e pode afetar diferentes órgãos e sistemas. Possui uma grande variabilidade e imprevisibilidade no seu curso e na sua severidade, sendo sua principal característica a tendência ao “flare”. ⁽¹⁾

A heterogeneidade na apresentação do LES se deve às suas manifestações clínicas sistêmicas, muitas vezes inespecíficas como febre, perda de peso, hiporexia e às relacionadas ao órgão-alvo acometido. O dano tecidual inflamatório é causado por autoanticorpos ou pelo depósito de complexos imunes e pode acometer os rins, o coração, os vasos, o sistema nervoso central, a pele, os pulmões, os músculos e as articulações, o sistema gastrointestinal e os olhos, levando, portanto, a um aumento na morbidade e mortalidade do paciente acometido.

O prognóstico do LES melhorou significativamente desde a década de 60 com o emprego do corticosteroide no seu tratamento. As taxas de sobrevivência reportadas eram em torno de 90% em 5 anos, 70%-90% em 10 anos, e 50-70% em 20 anos. ⁽²⁾

Com o surgimento de drogas imunossupressoras, mais uma vez houve melhora do prognóstico no LES.

Porém, os glicocorticoides e as drogas imunossupressoras são agentes terapêuticos não-específicos, com potencial risco de múltiplos eventos adversos.

O desenvolvimento de agentes biológicos visa o controle de alvos moleculares específicos para o tratamento do LES, com menor risco de eventos adversos. Nesta classe, o belimumabe foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento do LES, abrindo espaço e interesse para o melhor conhecimento da fisiopatologia desta doença desafiadora tanto no seu diagnóstico quanto no seu tratamento.

Este artigo tem como objetivo revisar alguns dos novos alvos terapêuticos no tratamento do LES.

PATOGÊNESE

No LES, tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa estão envolvidas. Existe uma interação dos genes com os fatores ambientais que leva a alterações imunológicas que culminam em uma resposta imune persistente contra o ácido nucleico autólogo.⁽³⁾

• Ativação da resposta imune inata:

A produção do anticorpo anti-núcleo (ANA), incluindo os anticorpos anti-RNA (p.ex. anti-Sm, anti-Ro,

anti-La e RNP) são observados nos pacientes com LES.⁽⁴⁾

Esses anticorpos podem formar complexos imunes 'RNA-containing' que podem ativar a via de sinalização intracelular dos 'Toll-like receptors' TLR7 e TLR8.⁽⁵⁾

Essa ativação resulta na liberação de Interferon (IFN) tipo I e de citocinas inflamatórias (p.ex. IL-6 e TNF alfa) de várias células imunes e de células com função imunológica levando à inflamação local e sistêmica. Paciente com LES possuem uma expressão aumentada de genes de assinatura do IFN tipo I. (Figura 1)

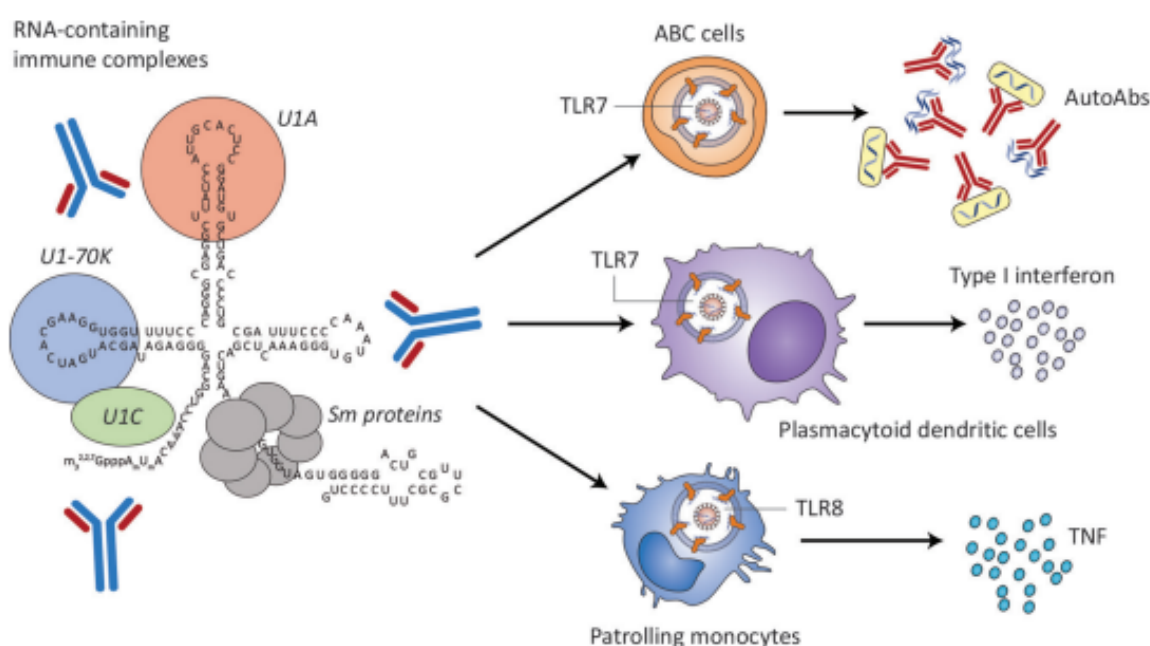


Figure 1: Toll-like receptor 7 as focal point of immune activation in SLE.⁽⁶⁾ – figura retirada do artigo publicado na Ann Rheum Dis. 2023;82:999-1014

Outra alteração observada nos pacientes lúpicos foi a perda de tolerância das células B aos autoantígenos, sendo esta tolerância controlada de maneira intrínseca à célula pelos TLRs.⁽⁷⁾

• Ativação da resposta imune adaptativa:

Em indivíduos saudáveis, as células B auxiliam na manutenção do funcionamento imunológico e produzem anticorpos protetores. Esse mecanismo está alterado nos pacientes com LES e onde parece ter uma escassez ou anormalidade em outras células imunes reguladoras.

As células B expressam antígenos de superfície e são as precursoras das células plasmáticas produtoras de autoanticorpos.

O CD20 e o CD22 são antígenos de superfície expressos nas células B que produzem citocinas pró-inflamatórias e que regulam a atividade das células T via co-estimulação.⁽⁸⁾

As células B para serem ativadas dependem da ação do BAFF (fator de ativação de células B), BlyS (fator de estimulação de linfócitos B) e do APRIL (ligante indutor de proliferação), que são membros da superfamília do fator de necrose tumoral.⁽⁸⁾

A via de sinalização intracelular para ativação das B-cells durante uma resposta pró-inflamatória inclui a ação da tirosina kinase de Bruton (BTK).⁽⁸⁾

O CD40 é expresso nas células imunes (incluindo células B, monócitos e células dendríticas) assim

de autoanticorpos. A via CD40-CD40L é muito importante na patogênese do LES justamente pela geração de autoanticorpos e a deposição destes nos rins, resultando em injúria renal. ⁽⁹⁾

A alta atividade da doença pode levar a danos estruturais e funcionais aos órgãos e sistemas. Os fatores que levam o paciente lúpico a ter um pior prognóstico são: raça negra ou hispânica, idade tardia de início da doença, sexo masculino, exposição prolongada a glicocorticoides, número e severidade dos flares, atividade inflamatória persistente, comorbidades como hipertensão arterial e dislipidemia, nefrite prévia ou ativa. ⁽¹⁰⁾

1. CÉLULAS B

BLyS (*B-lymphocyte stimulator*) inibindo o BAFF (*B cell activating factor*) que é responsável pela regulação na sobrevivência da célula B. Em 2012, o Belimumabe foi aprovado pela Anvisa no Brasil e em 2021, foi aprovado para o tratamento da nefrite lúpica após ter demonstrado diminuição dos eventos renais e menor declínio da função renal quando comparado com o tratamento padrão isolado. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾

– são anticorpos anti-CD20 humanizados de nova geração que ainda estão em estudo. ⁽⁸⁾

Dapirolizumabe – é um anticorpo monoclonal peguillado com especial interesse por sua potencial segurança no uso durante a gestação. Sendo peguillado, o dapirolizumabe não atravessaria a barreira placentária. Por ser um medicamento com especificidade pelo CD40L, ele impede a ligação do CD40 com o seu ligante regulando a resposta imune através da diminuição da ativação das células T, da ativação e da diferenciação das células B e ainda

da liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células dendríticas. ⁽¹⁴⁾ *Trials* em fase III com este medicamento estão em andamento.

3. INTERFERON

Anifrolumabe – é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa (IgG1k) humano que se liga ao receptor de interferon tipo I (IFN) inibindo a sinalização de todos os IFN tipo I. ⁽¹⁵⁾ Os estudos TULIP-1 e TULIP-2 (*Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway*) mostraram um perfil de risco-benefício positivo para o anifrolumabe no tratamento de pacientes com LES ativo moderado a grave refratários à terapia convencional ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾, sendo este medicamento aprovado para uso em vários países, inclusive no Brasil. Ainda neste ano, foi publicado novo trial de fase III, mostrando a segurança e tolerabilidade do anifrolumabe no LES ativo. Neste mesmo estudo, o anifrolumabe se mostrou eficaz na diminuição da dose de glicocorticoides e melhora do SLEDAI se comparado com o placebo. ⁽¹⁸⁾

4. CITOCINAS

Ustequinumabe – é um medicamento biológico inibidor seletivo da subunidade p40 da IL-12 e da IL-23 conhecido pela sua eficácia no tratamento da psoríase, da artrite psoriática e da doença inflamatória intestinal. Um estudo de fase II mostrou resposta positiva no seu uso em pacientes com LES até a semana 48 ⁽¹⁹⁾, porém um estudo subsequente de fase III foi terminado prematuramente por não ter demonstrado o mesmo resultado positivo, ou seja, não demonstrou superioridade ao placebo no tratamento do lúpus. ⁽²⁰⁾

5. INIBIDORES DAS KINASES

Baricitinibe – é um inibidor seletivo oral da *Janus kinase* (JAK) 1 e 2 que demonstrou redução significativa na atividade inflamatória da doença cutânea e articular no LES. Em um estudo de fase II, o baricitinibe associado à terapia padrão (TP) foi superior ao placebo associado à TP na redução da atividade de doença. Houve redução da expressão do RNA de uma rede de genes funcionalmente interligados no LES (diminuindo a sinalização e ativação da transcrição da STAT1, STAT2 e STAT4 em genes alvo e múltiplos genes responsivos ao IFN). Houve também diminuição da sinalização de citocinas como IL-6 e IL-12. ⁽²¹⁾ Porém, em um estudo recente de fase III, resultados inconclusivos foram

encontrados para o tratamento do LES moderado a severo em pacientes adultos com o baricitinibe. ⁽²²⁾

Voclosporina – é um potente imunossupressor oral, inibidor da calcineurina, análogo da ciclosporina. Com a inibição da calcineurina, acontece um bloqueio na proliferação de linfócitos e diminuição da resposta imune células-T mediadas; ainda ocorre um aumento na integridade dos podócitos no rim. Em janeiro de 2021, a voclosporina foi aprovada para uso nos Estados Unidos com base nos resultados positivos obtidos nos estudos pivotais AURORA. A voclosporina teve sua aprovação para tratamento da nefrite lúpica refratária ao TP e deve ser administrada em associação ao micofenolato e corticosteroide. ⁽²³⁾ O estudo de extensão AURORA 2 mostrou melhora persistente da proteinúria ao longo de três anos de tratamento levando a resposta renal completa mais frequente em pacientes tratados com a voclosporina (50,9% vs 39,0% do grupo placebo; odds ratio 1,74; IC 95% 1,00, 3,03). ⁽²⁴⁾

Inibidores da Bruton tirosino kinase (BTK) – os inibidores da BTK têm múltiplos efeitos sobre as células B e sobre os macrófagos. Exemplos desta classe são: **FENEBRUTINIBE**, **EOBRUTINIBE**, **ELSUBRUTINIBE**. Os três medicamentos foram testados em *trials* até a fase II e não atingiram o *endpoint* primário de eficácia em relação ao placebo para o tratamento do LES não renal. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ Estes resultados sugerem que a inibição da BTK não parece ser efetiva para o tratamento de pacientes com LES.

6. INIBIDORES DE TOLL-LIKE RECEPTOR (TLR)

Estudos em fase 2 têm sido conduzidos para avaliar a eficácia e segurança do uso de medicamentos inibidores de TLRs. O bloqueio seletivo do TLR7 e TLR8 bloquearia a ativação do ácido ribonucleico desses receptores endossômicos, reduzindo a ativação de células dendríticas e monócitos e diferenciação das células B.

CONCLUSÃO

Novos insights no LES estão emergindo progressivamente. O estudo sobre suas vias patogênicas, seus biomarcadores e dados sobre as suas manifestações clínicas levam a um novo entendimento sobre outros possíveis medicamentos e novas estratégias terapêuticas para o controle da sua atividade de doença. ⁽²⁸⁾

Num futuro próximo, espera-se que drogas com melhor perfil de eficácia e segurança estejam disponíveis para o tratamento do LES. Assim como espera-se que os distintos mecanismos moleculares possam ser identificados e individualizados no momento da escolha da terapêutica para o paciente lúpico.

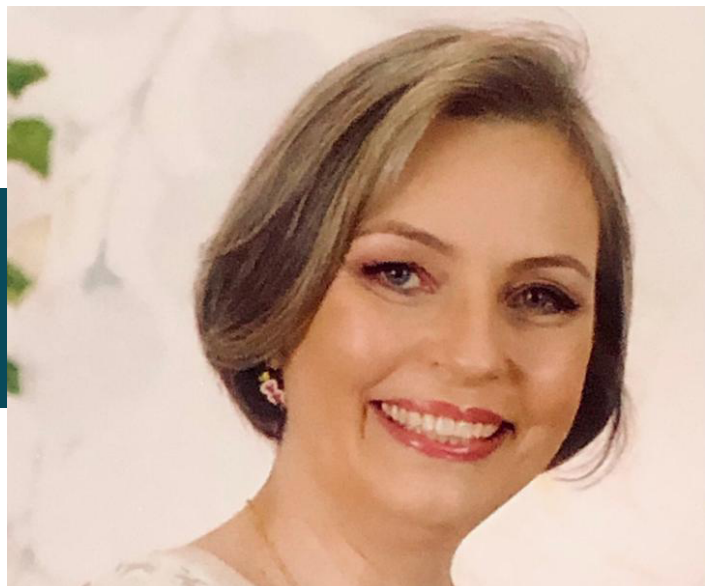
REFERÊNCIAS

1. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603–11.
2. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:465–471.
3. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lúpus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14–25.
4. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Ver Rheumatol*. 2019;15:519–32.
5. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36:1395–407.
6. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:999–1014.
7. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):98–108.
8. Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2021;17 39–54.
9. Ramanujama M, Steffgen J, et al. Phoenix from the flames: Rediscovering the role of the CD40–CD40L pathway in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews* 2020 Nov;19(11):102668.
10. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse Med* 2014;43:e151–6.
11. Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344–58.
12. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–28.
13. Urowitz MB, Aranow C, et al. Impact of belimumab on organ damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2022, 74(11):1822–8.
14. Furie R, Bruce I, Dorner T et al. Efficacy and safety of dapirolizumab pegol in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus: a New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2021;60:5397–5407.
15. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018;5: e000261
16. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1: e208–19.
17. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211–21.

18. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, placebo controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(2):253-65.
19. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through one year in a phase II multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:761–8.
20. van Vollenhoven RF, et al. Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1556–1563.
21. Dörner T, Tanaka Y, Petri MA, et al. Baricitinib-associated changes in global gene expression during a 24-week phase II clinical systemic lupus erythematosus trial implicates a mechanism of action through multiple immune-related pathways. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000424.
22. Petri M, Bruce IN, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet* 2023 Mar25;401(10381):1011-1019.
23. Heo YA. Voclosporin: first approval. *Drugs* (2021) 81:605–610
24. Saxena A, Ginzler E, et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the Phase 3 AURORA 2 clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2023 Jul 19. doi: 10.1002/art.42657. Online ahead of print.
25. Isenberg D, Furie, R, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacodynamic Effects of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Fenebrutinib (GDC-0853) in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2021 Oct;73(10):1835-1846.
26. Wallace DJ, Döner T. Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Trial. *Rheumatology* 2023 Jan;5(1):38-48.
27. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2021;60:vi21-vi28.
28. Zucchi D, Elefante E, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2022 Jan;40(1):4-14.

LUCILA STANGE REZENDE FRONZA
Médica reumatologista

CRM 17520 | RQE 14841



NA REUMATOLOGIA CONTE COM':



Artrite Reumatoide (AR)

EFICÁCIA: Mais que o dobro de redução da dor e melhora da capacidade funcional, comparado com MTX.²

RESPOSTA SUSTENTADA:

75,6% dos pacientes tratados atingem remissão em 10 anos.³

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

RESPOSTA RÁPIDA: **62%** dos pacientes atingiram ACR Pedi 30 já na semana 2.^{*4}

RESPOSTA SUSTENTADA:

A resposta clínica foi mantida em **6 anos**.⁴



Espondilite Anquilosante (EA)

RESPOSTA RÁPIDA:

58,2% dos pacientes alcançaram ASAS 20 em 12 semanas.⁵

RESPOSTA SUSTENTADA:

89% atingiram ASAS 20 após 5 anos.⁶



Artrite Psoriásica (APS)

EFICÁCIA:

Redução de **40%** da dor pelo EVA em apenas 4 semanas.

Redução rápida e sustentada da dor ao longo de 9 anos em estudo de vida real.⁷

RESPOSTA RÁPIDA NO SCORE ACR:

58% de resposta ACR20 na semana 12 de tratamento.⁸

* Na análise observada | **Referências:** 1. Bula do produto HUMIRA® AC (adalimumabe): AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp 2. Elaborado a partir de: Keystone EC et al., Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial. Arthritis Rheum 2004;50:1400-11. 3. Adaptado a partir de: Keystone EC et al., Long-term Effect of Delaying Combination Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients with Aggressive Early Rheumatoid Arthritis: 10-year Efficacy and Safety of Adalimumab from the Randomized Controlled PREMIER Trial with Open-label Extension. The Journal of Rheumatology 2014; 41:5-14. 4. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD Open. 2020;6(2):e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208. 5. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46. 6. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis. 2012;71:700-6. 7. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(2):304-311. 8. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA® AC (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Para acessar a minibula do produto Humira® AC (adalimumabe), **clique aqui**. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Março/2022. BR-HUM-220047.

abbvie

Ana Luisa Berti Guimarães Sella

Reumatologista em Londrina-PR

Aceita críticas, bate-papos e conversas filosóficas no ana.sella@pucpr.br

+cultura

Alguém aí pode imaginar que estou perdendo o juízo, mas o motor de nossa crítica de hoje não é ninguém menos que o astro do cinema “brucutu” **Arnold Schwarzenegger**.

Nascido em 30 de julho de 1947 na pequena vila de Thal, na Áustria, Arnold galgou degraus impensáveis para um estrangeiro em solo hollywoodiano, e nos mostra que é muito mais que músculos e tiradas marcantes.

E minha dica hoje é seu **documentário ARNOLD** e sua nova série **FUBAR**, ambos disponíveis na Netflix.

E não se trata de mera coincidência, haja visto que em 2023 Arnold foi contratado como “diretor de ação” - Chief Action Officer - na plataforma, cargo esse que não entendemos ainda se terá função ou se trata de uma espertíssima estratégia de marketing.



Mas vamos ao que interessa, e começo por **Fubar**.

Na série fictícia, Arnold é um funcionário da CIA prestes a se aposentar quando se envolve em uma última tarefa. E qual não é a sua surpresa ao encontrar a própria filha como a agente que ele precisa resgatar?

Sim, nada de novo no front, mas na série, percebemos que Arnold não perdeu seu brilho como o astro de filmes de ação como O Exterminador do Futuro, True Lies, O Predador, Conan - o Bárbaro, e, muitos mais.

E associado a isso, também adiciona um pouco de sua veia cômica, que vimos em filmes como Um Tira no Jardim da Infância, Twins, Junior e outros clássicos da sessão da tarde dos anos 80 e 90.

O ator usa inteligentemente suas características físicas, já que o passado de fisiculturista (muitas vezes campeão de concursos internacionais) deixou marcas indelévels no seu corpo, na sua voz, e, porque não, na rigidez semi-calculada dos seus movimentos.

N SÉRIE ARNOLD

Arnold

2023 | A14 | 1 temporada | Documentários

Esta série documental intimista retrata a vida e a carreira multifacetada de Arnold Schwarzenegger, campeão de fisiculturismo, astro de Hollywood e político.

Estrelando: Arnold Schwarzenegger

Seguimos nessa ode a Arnold com o documentário que leva seu nome, e de forma bastante interessante, divide sua vida em 3 partes: a infância conturbada e violenta, a competitividade forçada com o irmão dentro de sua própria casa, um pai abusivo e instável, seguido de sua relação com o fisiculturismo, suas amizades na época e sua constrangedora determinação na primeira parte. Seguido por Arnold ator e por último Arnold governador e pessoa pública.

Ele tenta negar, mas deixa transparecer as marcas da infância violenta durante as 3 partes da minissérie. Eterno insatisfeito, quando consegue se estabelecer como “O Melhor Corpo do Mundo”, Arnold vai para os EUA com fome de vencer.

E como ele mesmo diz em vários momentos: **“Quem está sempre com fome nunca está satisfeito”**. E vence. Quase que ininterruptamente. Torna-se um milionário antes mesmo de sua estreia nas telas, investindo em imóveis e em sua carreira nos palcos de concursos.

Passa, desse modo, a poder escolher os filmes que pretende e quer fazer, e após Conan, dá início à uma das maiores franquias do cinema de ação: **O Exterminador do Futuro**.

Lembro-me bem da minha infância, completamente embasbacada com os efeitos especiais do segundo filme, e com os braços fortes de Sarah Connor.

Sobre o filme, Arnold conta que uma das frases mais citadas da história do cinema *“I’ll be back”*, foi uma adaptação feita por ele e James Cameron do roteiro original.

E assim vamos caminhando pela história de um homem que nem sempre acertou, mas que não podemos deixar de admirar pela trajetória.

Na última parte do documentário, temos Arnold político.

Casado com Maria Shriver, pertencente ao poderoso clã democrata Kennedy, Arnold conta que não recebeu de imediato o apoio da esposa, mas acaba concorrendo (e ganhando) para governador da Califórnia 2 vezes pelo Partido Republicano.

Com um governo instável, com a crise deixada por Gray Davis, Arnold conta que não sabia exatamente o que fazer como político, e cria seu próprio modelo. Alia-se a democratas e faz da questão ambiental um guia para seu mandato.

Não parece deixar muitas saudades, haja visto sua baixa popularidade ao final do governo, mas há que se olhar para o rumo que a vida deste homem tomou com calculada admiração.

Envolto a escândalos, a um filho fora do casamento, sobre a separação da Maria Shriver, Arnold se mostra arrependido (que em atores sempre me causa certa desconfiança, admito), mas abre o coração (já submetido a uma cirurgia prévia) sobre sua vida pessoal.

Arnold tem uma história que vai além da superação, eu diria que é uma história de profunda insatisfação pessoal. Uma história de controle da narrativa. Determinação ferrenha. E uma inteligência que nem sempre transparece no gênero que escolheu para sua carreira.

Arnold faz-nos pensar no velho clichê: Não julgue o livro pela capa, pois aqui, podemos dizer, *não julgue o homem por seus músculos*, sua voz rouca de anabolizantes, sua criação rude e modos um tanto toscos.

Você pode perder uma ótima história.

Recomendo e fiquem tranquilos:

I’ll be back!



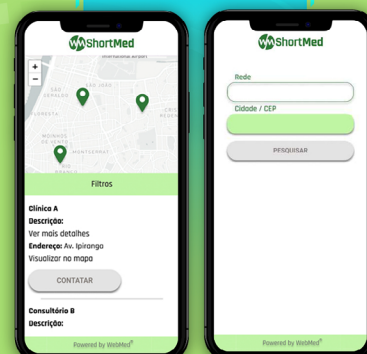
A **ShortMed** é um **web-app** que veio para conectar potenciais pacientes com **Artrite Reumatoide** a médicos especialistas.

Os pacientes preenchem um **questionário simplificado** sobre sinais e sintomas comuns da AR.

Triagem terapêutica



Sistema de geolocalização



Conecta paciente ao especialista

Jornada do médico



Acessar a ferramenta



Realizar o cadastro com dados profissionais

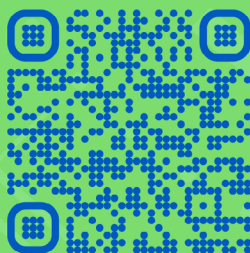


Selecionar a preferência de atendimento (Particular ou convênios)



E pronto, monitore a sua caixa de e-mail, pois é lá que você será comunicado sobre o interesse de novos usuários.

Cadastro para reumatologistas



Se você é médico, cadastre-se agora!

Jornada do paciente



Acessar a ferramenta



Preenchimento do questionário sobre sinais e sintomas comuns da AR

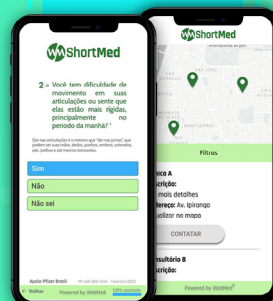


Por geolocalização, o paciente é indicado ao médico cadastrado mais próximo, informando os contatos, o que possibilita o agendamento de forma simples e ágil.



Pronto! A consulta foi agendada.

Cadastro para pacientes / geolocalização



Se você é paciente, preencha o questionário agora!

Fale Pfizer
0800-7701575
www.pfizer.com.br

Material destinado a prescritores e não prescritores, parceiros comerciais e público em geral.
Proibida a reprodução ou compartilhamento com terceiros. PP-UNP-BRA-1611 - Março/2023

Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP / CEP 04717-904
CNPJ 61.072.393/0001-33 / © Copyright Pfizer Brasil Ltda. 2023 / Todos os direitos reservados.
www.pfizer.com.br



CHRISTINA FEITOSA PELAJO
Reumatologista pediátrica

CRM 28935 | RQE 16880



INVESTIGAÇÃO DO FENÔMENO DE RAYNAUD NA INFÂNCIA

INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud consiste em um espasmo anormal dos vasos sanguíneos, auto-limitado, recorrente, que causa redução do fluxo de sangue para os tecidos locais, cursando com alteração em sua coloração, além de sintomas como dor e parestesia. A evolução típica da alteração de coloração é: palidez, seguida de cianose, seguida por rubor. Os locais mais acometidos são os dedos das mãos e dos pés, porém outros locais também podem ser afetados como nariz, orelhas e mamilos. Frequentemente o fenômeno de Raynaud é desencadeado por mudanças de temperatura (exposição ao frio) ou por estresse emocional. ^(1, 2, 3)

TERMINOLOGIA

O fenômeno de Raynaud é considerado primário quando ocorre devido a alterações funcionais nos vasos sanguíneos, sem evidência de patologia associada e não causa dano tecidual irreversível. ⁽⁴⁾

Por outro lado, o fenômeno é considerado secundário quando ocorre em associação a alguma doença relacionada e pode causar perda de tecido, úlceras digitais e gangrena. ⁽⁵⁾

As principais doenças reumatológicas relacionadas ao fenômeno de Raynaud na infância são: esclerodermia sistêmica juvenil, doença mista do

tecido conjuntivo pediátrica, dermatomiosite juvenil e lúpus eritematoso sistêmico juvenil. ⁽⁶⁾

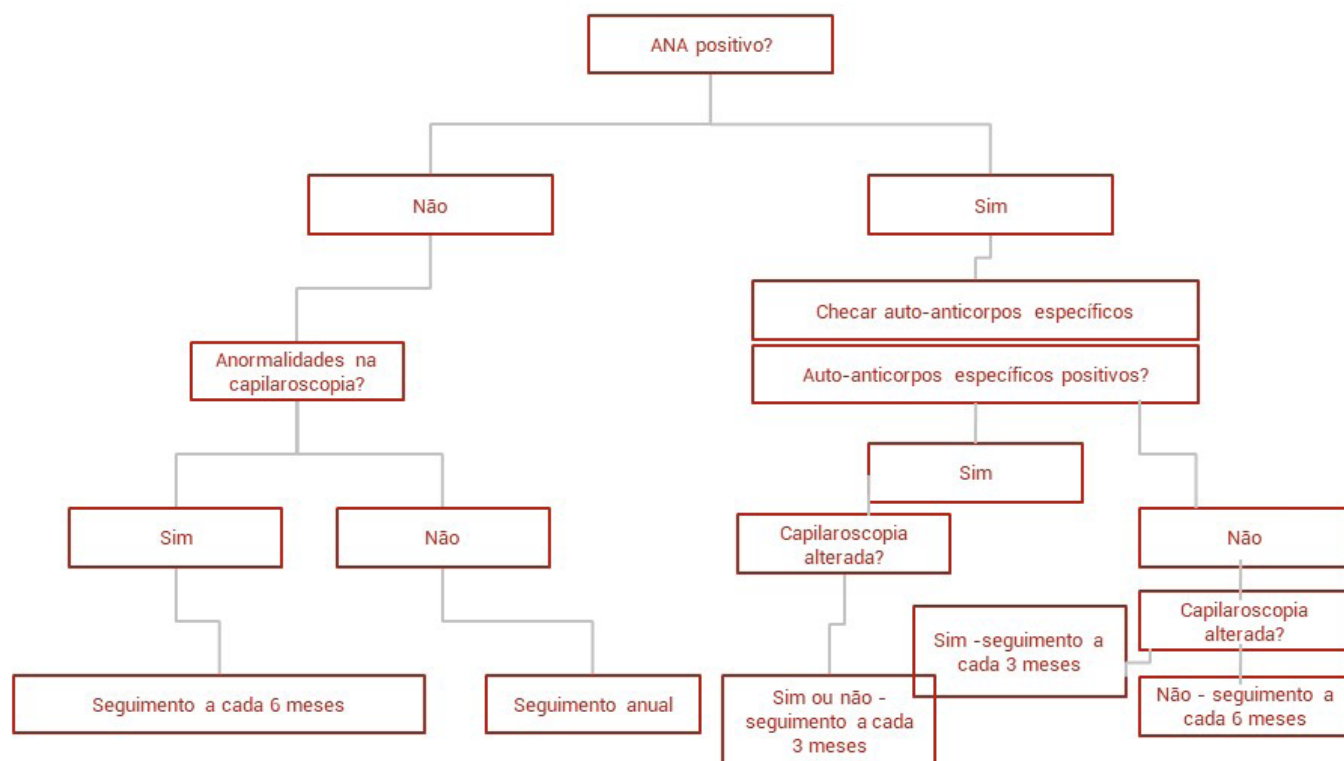
EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos sobre o fenômeno de Raynaud em crianças, portanto sua real prevalência é desconhecida, porém um estudo realizado no Reino Unido estimou a ocorrência em 15% dos indivíduos entre 12 e 15 anos. A prevalência foi maior em meninas (18% versus 12% dos meninos) e aumentou com a idade. ⁽⁷⁾

Em relação à etiologia, estima-se que 70% dos casos de fenômeno de Raynaud na infância sejam primários. ⁽⁸⁾

INVESTIGAÇÃO

A avaliação clínica de todo paciente que apresente fenômeno de Raynaud deve incluir anamnese cuidadosa e exame físico completo, a fim de se verificar sinais ou sintomas de uma doença de base ou o uso de medicações que possam estar relacionadas ao fenômeno. Tendo dito isso, os principais achados preditores do fenômeno de Raynaud secundário na infância são a presença de anticorpos antinucleares (ANA) e anormalidades na capilaroscopia, portanto, recomenda-se que tais avaliações complementares sejam realizadas em crianças e adolescentes que apresentem o fenômeno. ^(2,6,8) (fluxograma 1)



Fluxograma 1: Adaptado de Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert C, Piotto DP, Aktay Ayaz N, Nemcova D, Hoeger PH, Cutolo M, Smith V, Foeldvari I, Paediatric Rheumatology European Society (PRES) Juvenile Scleroderma Working Group. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. Clin Exp Rheumatol. 2016;34 Suppl 100(5):200. Epub 2016 Jul 27

Esse fluxograma se destina à avaliação de crianças com fenômeno de Raynaud na ausência de um diagnóstico definitivo de esclerose sistêmica. Qualquer paciente com diagnóstico provável ou definitivo de uma esclerose sistêmica deve ser investigado e manejado de acordo com protocolos específicos de cada doença.

Anamnese e exame físico cuidadosos devem ser realizados em toda criança com fenômeno de Raynaud à apresentação e a cada reavaliação subsequente, a fim de se detectar características de uma esclerose sistêmica evolutivamente.

A positividade de ANA foi verificada em 85% das crianças com fenômeno de Raynaud associado a uma esclerose sistêmica, em comparação a 25% daquelas com Raynaud primário ($p < 0.001$).⁽⁶⁾ Tal positividade foi definida como um título de pelo menos 1:80, repetido em um mínimo de duas amostras, com intervalo de pelo menos 3 meses. Quando houver positividade do ANA, recomenda-se a solicitação de auto-anticorpos mais específicos, incluindo: anti-Scl-70 (anti-topoisomerase), anti-centrômero, anti-Th/To, anti-RNA polimerase, anti-DNA dupla hélice, anti-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm e anti-Jo-1.⁽⁶⁾ Não há evidência para se sugerir teste rotineiro de anticorpos antifosfolípides em crianças com fenômeno de Raynaud, mesmo naquelas que apresentem ANA positivo, a menos que o contexto

clínico seja sugestivo de lúpus eritematoso sistêmico juvenil.⁽⁶⁾

A presença de outros auto-anticorpos, incluindo anti-DNA dupla hélice, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm e anti-Scl-70 foi verificada em 67% das crianças com fenômeno de Raynaud associado a uma esclerose sistêmica versus 6% daquelas com Raynaud primário ($p < 0.001$).⁽⁶⁾

Já a capilaroscopia foi anormal em 68% das crianças portadoras de fenômeno de Raynaud associado a uma esclerose sistêmica, em comparação a 23% das portadoras de fenômeno de Raynaud primário ($p < 0.001$).⁽⁶⁾

Por último, das crianças portadoras de fenômeno de Raynaud associado a uma esclerose sistêmica, 93% tinham ANA positivo e/ou anormalidades na capilaroscopia, em comparação a 39% daquelas classificadas como tendo fenômeno primário, o que evidencia a importância da solicitação de tais exames a fim de auxiliar a diferenciação entre as duas condições.⁽⁶⁾

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Certas condições podem ser clinicamente confundidas com o fenômeno de Raynaud, porém apresentam fisiopatologia, associações e tratamento diferentes, por isso é importante estar

alerta às mesmas. Os três principais diagnósticos diferenciais na faixa etária pediátrica são:

- **Acrocianose** - é uma forma de cianose periférica indolor e persistente, agravada pelo frio, que reflete alterações vasomotoras benignas nas extremidades afetadas e em geral não indica qualquer patologia. Tal condição pode ser diferenciada do fenômeno de Raynaud pela ausência da fase de palidez, pela persistência da cianose e pela ausência de paroxismos. Frequentemente há associação da acrocianose com hiperidrose. ⁽⁹⁾
- **Perniose** - consiste em uma condição inflamatória cutânea que cursa com edema e eritema localizados, causados pela exposição ao frio. As áreas mais acometidas são mãos, pés, orelhas e face. Diferentemente do fenômeno de Raynaud, que apresenta alterações cutâneas transitórias, a perniose apresenta pápulas, placas e lesões nodulares e pode cursar com prurido. ⁽¹⁰⁾
- **Doenças vasculares oclusivas** - precisam ser distinguidas dos eventos reversíveis associados ao fenômeno de Raynaud. Por exemplo, as vasculites podem causar cianose e lesões isquêmicas devido à perda irreversível do fluxo sanguíneo cutâneo. ⁽¹¹⁾

ACOMPANHAMENTO

É fundamental que crianças e adolescentes que apresentam fenômeno de Raynaud sejam acompanhadas a longo prazo, pois sabe-se que 20% dos pacientes inicialmente diagnosticados com Raynaud primário transicionaram para o diagnóstico de Raynaud secundário no acompanhamento por um período de 10 anos. ⁽¹²⁾ O tempo médio entre o início do fenômeno de Raynaud e o diagnóstico definitivo de uma colagenose foi de 2,4 anos em um estudo pediátrico. ⁽¹³⁾

REFERÊNCIAS

1. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. Vasc Med. 2005;10(4):293.
2. Rigante D, Fastiggi M, Ricci F, D'Errico F, Bracci B, Guerriero C. Handy Hints About Raynaud's Phenomenon in Children: A Critical Review. Pediatr Dermatol. 2017;34(3):235.
3. HERRICK AL: The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 469-79.
4. CUTOLO M, SULLI A, SMITH V: How to perform and interpret capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27: 237-48.

Pacientes que apresentem fenômeno de Raynaud e positividade de auto-anticorpos específicos, têm grande probabilidade de desenvolverem uma colagenose, portanto, devem ser acompanhados periodicamente, a fim de que se detecte precocemente o aparecimento da doença e se inicie tratamento, promovendo melhor prognóstico futuro. ⁽⁶⁾ (fluxograma 1)

A combinação de positividade para auto-anticorpos específicos e anormalidades na capilaroscopia (padrão SD) representa o maior risco de desenvolvimento de uma colagenose e tais pacientes devem ser avaliados pelo menos a cada 3 meses. Já os pacientes que não apresentaram positividade de ANA nem anormalidades na capilaroscopia são classificados como baixo risco e o seguimento anual pode ser recomendado. ⁽⁶⁾

Em relação ao acompanhamento cabe ainda ressaltar que anormalidades inespecíficas na capilaroscopia e a positividade do ANA podem normalizar evolutivamente, o que evidencia a importância de se repetir a capilaroscopia em 6 a 12 meses. ⁽⁶⁾

CONCLUSÕES

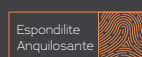
A maioria dos casos de fenômeno de Raynaud na infância é primário, entretanto, devido à possibilidade da associação do fenômeno a colagenoses na infância, é essencial que todos os pacientes sejam investigados com capilaroscopia e exames laboratoriais adequados (incluindo ANA). De acordo com os resultados de tais exames, deve-se determinar a frequência de acompanhamento desses pacientes, a fim de se detectar a possível transição de um fenômeno de Raynaud primário para secundário, garantindo o diagnóstico e tratamento precoces de uma colagenose pediátrica.

5. CUTOLO M, SULLI A, SMITH V: Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 578-87.
6. Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert C, Piotto DP, Aktay Ayaz N, Nemcova D, Hoeger PH, Cutolo M, Smith V, Foeldvari I, Paediatric Rheumatology European Society (PRES) Juvenile Scleroderma Working Group. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl 100(5):200. Epub 2016 Jul 27.
7. Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, Baildam EM, Macfarlane GJ, Silman AJ. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12-15 years: prevalence and association with other common symptoms. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3518.
8. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):715.
9. Sasidharan P. An approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):999.
10. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, et al. Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. *Clin Rheumatol* 2008; 27:949.
11. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:403.
12. HIRSCHL M, HIRSCHL K, LENZ M, KATZENSCHLAGER R, HUTTER HP, KUNDI M: Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1974-81.
13. PAVLOV-DOLIJANOVIC S, DAMJANOV N, OSTOJIC P et al.: The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 437-42.

cimzia®
(certolizumabe pegol)

O anti-TNF como nenhum outro

Indicações:



CINIZIA® (ceritumab pegol) Solução injetável. **Indicações:** **Doença de Cholin -** Redução dos sinais e sintomas da doença de Cholin e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave, que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. **Aritria Reumatoide** - Em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da aritmia reumática (AR) leve, moderada a grave, em doentes adultos, quando os resultados a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo o MTX, não foram suficientes para controlar a frequência cardíaca. O tratamento com CINIZIA não é indicado no tratamento da AR grave e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD. **Artrite Psoriásica** - CINIZIA em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior com terapia com DMARDs tenha sido inadequada. **CINIZIA** pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento conjunto com metotrexato for necessário. **Esporidilactose ativa** - Indicado para o tratamento de pacientes adultos esporidilactose ativa de leve grau, compreendendo: Esporidilactose inflamatória (EA); doentes com ESPD leve; ou aqueles com resposta inadequada, ou são intolerantes à farmacologia antinfiammatórios não esteróides (NIEs). **Esporidilactose ativa** sem evidência radiográfica de EA; adultos com esporidilactose ativa de EA, porém, com sinais sintomáticos de inflamação detectados por proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou ressonância magnética (RM), que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes à NIEs. **Psoríase em placas** - CINIZIA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao ceritumab pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepsis, abscessos e infecções oportunistas. **Cuidado e Advertências:** Infecções graves: infecções graves e algumas vezes fatais causadas por bactérias, micobactérias, fungos invasivos, vírus ou patógenos fúngicos relatados em pacientes tratados com antagonistas TNF incluindo CINIZIA. O tratamento com CINIZIA não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Tuberculose: Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções de Mycobacterium tuberculosis (incluindo pulmão, extrapulmonar e disseminada) foram relatados em pacientes recebendo CINIZIA, incluindo tuberculose latente. Os pacientes devem ser avaliados sobre fatores de risco para tuberculose e testados para infecções tuberculosas latentes antes do início do tratamento com CINIZIA. Se durante o tratamento com CINIZIA for diagnosticada tuberculose ativa, deve-se interromper o uso de CINIZIA e iniciar o tratamento apropriado da tuberculose. **Reativação do vírus da hepatite B (HBV)**: Malformações a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída. CINIZIA não é indicado para uso em pacientes pediátricos. Câncer de pele: exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele. Insuficiência Cardíaca Congestiva: casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novos casos de ICC foram relatados com antagonistas TNF, incluindo CINIZIA. Pacientes de hipersensibilidade sistêmicas compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração de CINIZIA: angioedema, dispnéia, hipotensão, rash, dor no estômago. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Sensibilidade ao etanol e evolução da doença, que não entra em contato direto com o sistema ou profissional que estiver administrando o produto, contém 7% de um derivado de levedura de bactéria natural. Um risco potencial de reações de hipersensibilidade não pode ser completamente excluído em indivíduos sensíveis ao etanol. **Respostas neurológicas:** deve-se ter cautela ao considerar o uso de CINIZIA em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central devido a pre-existências. Reações neurológicas: embora nenhum grupo do alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com CINIZIA que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas lipoprotéicas. Uso de drogas biológicas anti-reumáticas modificadoras da doença de CINIZIA associado com outros fármacos biológicos anti-reumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado. **Autimunidade:** tratamento com CINIZIA pode interferir na formação de autoanticorpos e, portanto, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lupus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lupus durante o tratamento com CINIZIA, este deve ser descontinuado. **Inmunizações:** Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com CINIZIA. **Imunossupressão:** existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo CINIZIA, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC):** deve-se ter precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco. Gravidez - Categoria de risco na gravidez: B. Mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados para evitar uma gravidez e continuar a sua utilização durante pelo menos 5 meses após a última administração de CINIZIA. **Lactação:** Existe informação insuficiente limitada sobre a excreção do ceritumab pegol no leite humano ou animal. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do ceritumab pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Interações medicamentosas: o tratamento concomitante com metotrexato, corticosteróides, anti-inflammatórios não esteroidais, analgésicos do tipo A-simultâneo ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do CINIZIA. Testes laboratoriais: O ceritumab pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes com anormalias de coagulação. Não há evidência de que o tratamento com CINIZIA tenha efeito na coagulação *in vivo*. Respostas adversas: as respostas adversas mais graves observadas em estudos clínicos de CINIZIA para o tratamento de doença de Cholin e artrite reumatoide foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca. Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes combinadas, as respostas adversas mais comuns ($\geq 8\%$) que foram infeções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%). **Posologia:** **Doença de Cholin:** dose de injecção: 400 mg administrados como duas injeções de 200 mg por via subcutânea inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou, alternativamente, pode ser considerada a dose de 400 mg de CINIZIA a cada quatro semanas. **Artrite Reumatoide:** dose de injecção: 400 mg administrados como duas injeções de 200 mg por via subcutânea inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Esporidilactose ativa:** dose de injecção: 400 mg administrados como duas injeções de 200 mg por via subcutânea inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Psoríase em placas:** dose de injecção: 400 mg administrados como duas injeções de 200 mg por via subcutânea inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Posologie en plaques:** dose de injection: 400 mg administrados comme deux injections de 200 mg par voie sous-cutanée initialement et aux semaines 2 et 4; dose de maintenance: 200 mg toutes les deux semaines ou 400 mg toutes les quatre semaines. **Posologie en plaques:** dose de injection: 400 mg administrados como duas injeções de 200 mg por via subcutânea inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Informações importantes:** solução injetável em seringa preenchida, contendo 200mg/ml [ceritumab] + glicina + água para injecção. **USADOTACAO DEBAYON.VASUBOUTEENAVENDIDOS PRESCRICAO MEDICA. SE PERISS-TREMSINTOMAS O MEDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações consulte: www.cinizia.com.br ou telefone 166663133. **© 2012** www.biontech.com **Br RealMS - L2361.0087 - 33** Abril/2012

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO CERTOLIZUMABE PEGOL OU A QUALQUER OUTRO COMPONENTE DA FORMULAÇÃO. TUBERCULOSE ATIVA OU OUTRAS INFECÇÕES GRAVES COMO SEPSSE, ABSCESSOS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM METOTREXATO, CORTICOSTEROIDES, ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS, ANALGÉSICOS, ANÁLOGOS DO ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO OU ANTI-INFECIOSOS, NÃO EXERCE EFEITO NA FARMACOCINÉTICA DO CIMZIA®.



DO TÊNIS ÀS CONQUISTAS MÉDICAS: A JORNADA DE RESILIÊNCIA E PAIXÃO DE UM MENINO NASCIDO PARA O ESPORTE E TAMBÉM A MEDICINA

Em um mundo onde paixões se entrelaçam com realizações, conhecer a trajetória de Diogo Lacerda no esporte é apaixonante! Um reumatologista que não se limita às clínicas, hospitais ou à docência; devido ao amor pelo esporte que praticou desde tenra idade – o tênis.

Aos 5 anos, pegou a raquete e mergulhou no universo do tênis, um amor que passou de geração em geração em sua família (seu pai, mãe, tios e primos também são praticantes). A relação com o esporte é tão profunda que ele cresceu praticando no Country Clube de Cascavel (PR), o mesmo clube que viu sua infância repleta de lances de backhand e voleios.

A história ganhou ainda mais brilho quando descobrimos o menino não apenas jogava tênis, mas também brilhava nos torneios juvenis. Ah, sim! Lembra daquele nome que ecoa na história do tênis brasileiro? Gustavo Kuerten, o Guga? O jovem Diogo Lacerda também caminhou pelos mesmos torneios durante sua juventude. Uma jornada que fala de determinação e sonhos, como aquelas bolinhas que riscam as quadras de saibro.



Seu lema é inspirador:

“A dedicação, os resultados e os valores como caráter, resiliência, determinação e comprometimento que obtive por meio da prática do esporte, eu os levo para a minha vida profissional e pessoal”.

Quanta verdade, não é? O tênis, com sua ética de trabalho e superação, moldou o menino em um profissional de medicina que vai além das receitas e diagnósticos, e hoje repassa aos seus alunos na docência de reumatologia na FAG.

EXPLORANDO AS LINHAS E A VIDA: MAIS DO QUE UM JOGO, UMA PAIXÃO

Lembrando com carinho e saudades, aos 12 anos, ele não só participou, mas teve a honra de acender a pira olímpica nos Jogos da Juventude realizados na sua própria cidade natal, Cascavel. Um marco na sua jornada, um momento que reafirmou que estava no caminho certo, sendo o atleta destaque e promessa na região.



Mas as conquistas não pararam na juventude. O jovem prodígio não apenas ganhou os torneios de destaque da região, como o Raquete de Ouro e o Cascavel Ball, mas também, em 2022, após tornar-se um adulto que migrou para a medicina – pôde unir suas duas paixões: a área médica e os esportes. Deu um passo do tênis para o futsal, sendo médico do Cascavel Futsal - que sagrou-se campeão da Copa Libertadores de Futsal, na Argentina. Uma paixão que transcende as quadras e mostra que a busca pela vitória está enraizada em seu espírito.

Diogo Lacerda continua a carregar a paixão pelo tênis como um hobby, enquanto dedica-se à medicina e ao bem-estar de seus pacientes. Uma jornada inspiradora, que mostra como a resiliência, a paixão e o comprometimento podem nos levar a conquistar alturas inimagináveis.



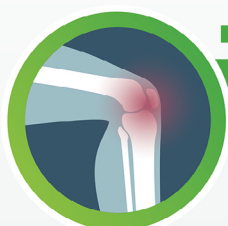
Nessa história de amor, as quadras de tênis e os campos de medicina, embora distintos, têm um elo comum: a busca constante pela excelência e a alegria encontrada na superação de desafios. Que seu legado inspire todos a encontrarem uma paixão, a nutrir sonhos e abraçar cada desafio como uma oportunidade de crescimento pessoal.



Taltz® melhora os resultados relatados pelo paciente (PROs) em indivíduos com APs e axSpA, hoje e amanhã¹⁻¹⁰

Taltz® proporciona uma **melhora rápida e sustentada nos PROs** em pacientes com **APs e axSpA ativa**, tanto em pacientes sem experiência prévia com terapia biológica, quanto em pacientes com experiência em tratamentos anteriores.¹⁻⁴

taltz®
(ixequizumabe)



APs

Melhora dos sintomas articulares

Resposta rápida desde a 2ª semana de tratamento e mantidas por até 3 anos¹⁻⁴



axSpA

Melhora na dor lombar

Resposta rápida desde a 2ª semana de tratamento e mantidas por até 2 anos⁵⁻¹⁰

TALTZ® (ixequizumabe)

Indicações: TALTZ® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátrico acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis a terapia sistêmica ou fototerapia. TALTZ®, em monoterapia ou em associação com o metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). TALTZ® é indicado para o tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. **Contraindicações:** TALTZ® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** o tratamento com TALTZ® está associado a um aumento da taxa de infecções. TALTZ® deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante. TALTZ® não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB). Os pacientes recebendo TALTZ® devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento. A administração de TALTZ® deve ser interrompida imediatamente no caso de ocorrência de reações graves de hipersensibilidade e o tratamento apropriado deve ser iniciado. Recomenda-se precaução ao prescrever TALTZ® para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa. TALTZ® não deve ser utilizado com vacinas vivas. Não existem dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de ixequizumabe durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com TALTZ® e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento. Os benefícios da amamentação sobre o desenvolvimento e a saúde do bebê devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe quanto ao uso de TALTZ® e com quaisquer efeitos adversos potenciais de TALTZ® ou da condição materna subjacente sobre o lactente. A segurança e a eficácia de TALTZ® em pacientes pediátricos não foram avaliadas nas indicações artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica e em pacientes pediátricos menores de 6 anos na indicação psoríase. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais idosos e mais jovens, o número de pacientes com 65 anos ou mais, expostos a TALTZ®, não é suficiente para determinar se estes respondem de modo diferente de pacientes mais jovens. Assim como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade com TALTZ®. Não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas associado ao uso de TALTZ®. **Interações medicamentosas:** a segurança de TALTZ® em combinação com outros agentes imunomoduladores ou com fototerapia não foi avaliada. A farmacocinética de ixequizumabe não foi afetada com a administração concomitante de metotrexato. Na análise farmacocinética populacional, foi determinado que a terapia concomitante com os seguintes medicamentos não tem impacto no clearance de ixequizumabe: corticosteróides orais, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (incluindo os inibidores da COX-2), medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (DMARDs) avaliados em conjunto (sulfasalazina, metotrexato ou hidroxicloroquina) e sulfasalazina e metotrexato avaliados individualmente. Os resultados do estudo de interação medicamentosa em pacientes com psoríase moderada a severa determinaram que a administração concomitante de ixequizumabe com medicamentos metabolizados pela CYP2A4, CYP2C8, CYP2C19, CYP1A2 ou CYP2D6, não tem um impacto clinicamente relevante na farmacocinética destes medicamentos. Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TALTZ® e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais. **Posologia e administração:** TALTZ® é para administração subcutânea. **Psoríase em placas:** a dose recomendada em adultos é 160 mg por injeção subcutânea na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. A dose recomendada em pacientes pediátricos acima de 6 anos e com mais de 50 Kg é 160 mg por injeção subcutânea na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg a cada 4 semanas. **Artrite psoriásica:** a dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas. Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas. TALTZ® pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador da doença convencional (conventional Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - cDMARD) (por exemplo, metotrexato). **Espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante:** a dose recomendada é de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Para pacientes que tiveram uma resposta inadequada ou sejam intolerantes a pelo menos um inibidor do TNF, a dose de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea na semana 0, seguida por 80 mg a cada 4 semanas pode ser considerada. **Espondiloartrite axial não radiográfica:** a dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) (como por exemplo, sulfasalazina), corticosteróides, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), e/ou analgésicos podem ser usados durante o tratamento com TALTZ®. **Reações adversas:** dados provenientes dos estudos clínicos: **muito comum** (> 10%): infecção do trato respiratório superior e reações no local da injeção; **comum** (> 1% e < 10%): dor orofaríngea, náusea e infecção por tinea. Os eventos adversos em pacientes pediátricos foram similares, com exceção da frequência de conjuntivite (comum), influenza (comum) e urticária (comum). Os eventos adversos em pacientes nos estudos clínicos de artrite psoriásica foram similares, com exceção da frequência de influenza (comum) e conjuntivite (comum). Os eventos adversos em pacientes nos estudos clínicos de espondiloartrite axial radiográfica foram similares com exceção da frequência de doença inflamatória intestinal (comum), influenza (comum) e conjuntivite (comum). Venda sob prescrição médica. Registro MS - 1.1260.0196. Documentação científica e/ou informações adicionais à classe médica sobre o produto mediante solicitação. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou o Serviço de Atendimento ao Cliente Lilly SAC 0800 701 0444, e-mail: sac.brasil@lilly.com, 06/12/2021.

Referências

1. Gottlieb AB, et al. Rheumatology 2018;57:1777-88. | 2. Kavanaugh A, et al. Clin Exp Rheumatol 2019;37:566-74. | 3. Orbai AM, et al. Clin Exp Rheumatol 2021;39:329-36. | 4. Chandran V, et al. Rheumatology 2020;59:2774-84. | 5. Deodhar AA, et al. BMC Rheumatology 2021;5:35. | 6. Marzo-Ortega H, et al. Rheumatol Ther 2020;7:759-74. | 7. Walsh JA, et al. Arthritis Care Res 2022;74:451-60. | 8. Kiltz U, et al. J Rheumatol 2021;48:188-97. | 9. Braun J, et al. RMD Open 2022;8:e02165. | 10. Deodhar A, et al. Rheumatol Ther 2021;8:135-50.

Abreviaturas

axSpA, espondiloartrite axial (não radiográfica/radiográfica); PRO, resultado relatado pelo paciente; APs, artrite psoriásica.



ENTENDENDO OS NOVOS TRATAMENTOS PARA OSTEOPOROSE

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E RISCO IMINENTE DE FRATURA

No período compreendido entre 2019 a 2020, as principais diretrizes mundiais com as recomendações sobre o tratamento farmacológico da osteoporose foram atualizadas¹⁻⁴. O principal ponto abordado foi a estratificação de risco, ou seja, a escolha da terapia farmacológica baseada no risco individual de cada paciente. Apesar de haver variações em sua definição dentro de cada diretriz, a grande novidade foi a criação da categoria de **“muito alto risco”** para fraturas (Figura 1). De maneira geral, os medicamentos anabólicos demonstraram superioridade em relação aos antirreabsortivos nesse perfil de pacientes⁵⁻⁸.

Da mesma maneira, em 2022 uma atualização feita em conjunto pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (**SBEM**) e pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (**ABRASSO**) foi publicada⁹. Como grande novidade, além de definir muito alto risco, essa diretriz orien-

tou a gestão do tratamento farmacológico de acordo com o histórico do paciente em **“sem tratamento prévio”**, **“tratamento prévio com bifosfonato”** ou **“tratamento prévio com denosumabe”** (Figura 2).

Ainda dentro da categoria de “muito alto risco”, um conceito importante e cada vez mais valorizado é o de **“risco iminente de fratura”**¹⁰, ou seja, o risco bastante aumentado de uma nova fratura nos primeiros dois anos após a fratura índice. Após a ocorrência de uma primeira fratura, o risco de uma segunda fratura é muito maior no primeiro ano (5,2 vezes) e vai caindo ao longo do tempo (2,8 vezes entre 2 e 5 anos e 1,4 vezes entre 6 e 10 anos)¹¹. No caso das fraturas de fêmur, 61% das fraturas subsequentes, em um período de 10 anos, ocorrerá nos primeiros 2 anos. Para antebraço, coluna e úmero, a recorrência em dois anos é de 54%, 42% e 53%, respectivamente⁴. Pacientes com risco iminente de fratura podem ser muito beneficiados com o uso de medicações anabólicas devido à maior potência e rapidez de ação.

CRITÉRIOS	DIRETRIZES	AACE Ref 1	ES Ref 2,3	IOF/ ESCEO Ref 4
		2020	2019 e 2020	2020
Fratura recente	< 12 meses	---	---	Calcular FRAX
Fratura na vigência de tratamento para OP	SIM	---	---	---
OPIG	Fratura na vigência de glicocorticoide	---	---	Calcular FRAX
Múltiplas fraturas	SIM	Vertebrais + T-score ≤ -2,5 na coluna ou no fêmur		Calcular FRAX
DMO muito baixa	T-score < -3,0			Calcular FRAX
Alto risco ou histórico de quedas	SIM	---	---	---
Muito Alto Risco pelo FRAX	>30% para fraturas maiores; >4,5% para fratura de fêmur	---	---	Acima do limite superior da avaliação (metodologia NOGG)

Figura 1. Novas diretrizes mundiais e definição da categoria "muito alto risco". *Adaptado da referência 9.

AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ES: Endocrine Society; ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; IOF: International Osteoporosis Foundation; NICE: National Institute of Clinical Excellence; NOGG: National Osteoporosis Guidelines Group

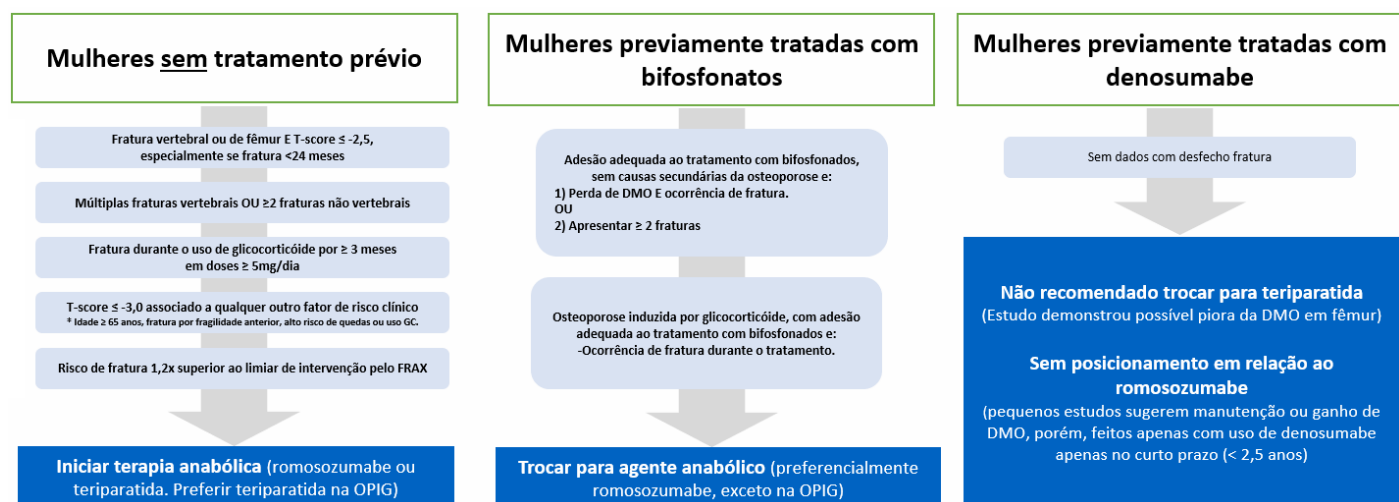


Figura 2. Nova diretriz SBEM/ABRASSO: Definição e gestão do "muito alto risco". *Extraído da referência 9

TERIPARATIDA

O paratormônio (**PTH**) e a proteína relacionada ao paratormônio (**PTHrp**) são hormônios que em condições fisiológicas atuam estimulando a reabsorção óssea, entretanto, seus análogos (teriparatida e abaloparatida) quando aplicados de maneira intermitente, atuam de maneira oposta e são considerados agentes anabólicos. Ambos atuam através da ativação do receptor do paratormônio tipo 1 (**PTH1R**) e são classificados como agentes pró-remodeladores, isto é, atuam aumentando tanto a formação quanto a reabsorção óssea, no entanto, com uma “janela anabólica” favorável, isto é, um intervalo de tempo onde a formação predomina sobre a reabsorção (Figura 3A)¹². Até o presente momento, somente o teriparatida está aprovado para uso no Brasil.

A teriparatida é aprovada para uso na dose de 20 µg/dia por via subcutânea com caneta injetora que dura 4 semanas, por até 24 meses. Em seu estudo pivotal¹³ com 1.637 mulheres com osteoporose (idade média de 69 anos), todas com fratura vertebral prevalente, o uso da medicação ao longo de 19 meses aumentou a DMO da coluna em 9,7% e do fêmur total em 2,6%. O Risco de fraturas vertebrais (**FVs**) foi reduzido em 65% e o de fraturas não vertebrais (**FNVs**), 35% em comparação com o placebo. No estudo VERO⁷, em comparação com o risedronato 35mg semanal, a

teriparatida reduziu a incidência de FVs em 50% e reduziu numericamente a incidência de FNVs em 44% (p=0,09) em um período de 2 anos.

Estudos em roedores demonstraram risco aumentado de osteossarcoma com o uso teriparatida ou abaloparatida, especialmente em doses maiores e por tempo prolongado, no entanto, isso não se confirmou em primatas ou humanos. Mesmo assim, esses agentes não são recomendados para indivíduos com histórico pessoal ou familiar de osteossarcoma, para pessoas que tiveram radiação envolvendo o esqueleto e para pacientes com doença de Paget. Além disso, por serem agentes pró-remodeladores, eles não são apropriados para indivíduos que tenham um tumor primário que metastatizou para o osso. Devem também ser evitados em pacientes com hipercalcemia, especialmente em casos de hiperparatireoidismo primário¹².

ROMOSOZUMABE

É considerado um agente anabólico de ação dupla, pois estimula a formação óssea e, em menor grau, inibe a reabsorção (Figura 3B). Esse efeito se dá por ser um anticorpo monoclonal anti-esclerostina e agir de maneira independente da ativação do PTH1R, sem efeito pró-remodelador.

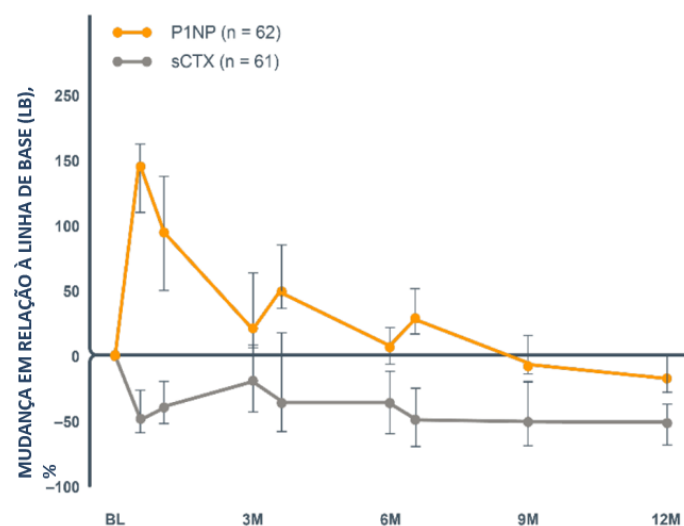
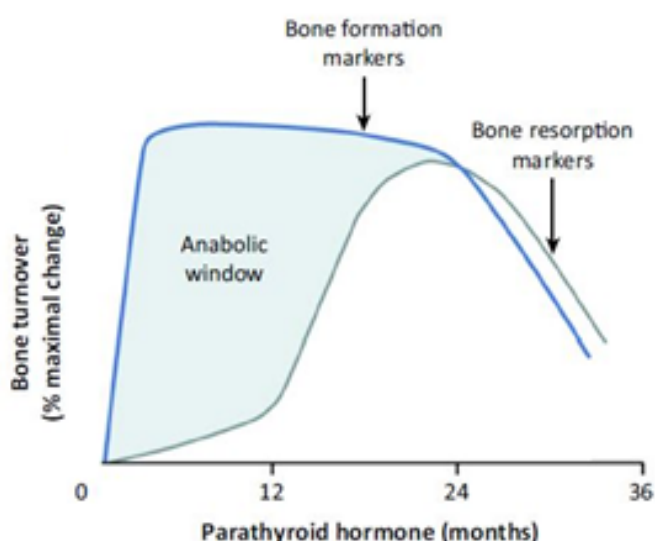


Figura 3. A) Mecanismo de ação do teriparatida com efeito pró-remodelador em uma “janela anabólica”. B) Mecanismo de ação do romosozumabe análogo ao processo de modelação óssea, sem efeito pró-remodelador. *Adaptado das referências 12 e 14

O romosozumabe é aprovado para uso na dose de 210 mg (2 seringas de 105 mg) uma vez por mês por via subcutânea por um período de 1 ano. Em seu estudo pivotal FRAME¹⁴ com 7.180 mulheres com osteoporose (idade média de 74 anos), 20% das quais tinham fratura vertebral prevalente ou história de fratura não vertebral, aumentou a DMO da coluna em 13,3% e do fêmur total em 6,8%. O risco de FVs foi reduzido em 75% e o de fraturas clínicas (85% delas FNVs), 36% em comparação com o placebo. No estudo ARCH¹⁵, em comparação com o alendronato 70mg semanal, o romosozumabe reduziu a incidência de FVs em 37% e reduziu numericamente a incidência de FNVs em 26% (p=0,06) em um período de 1 ano. Ao final deste estudo, houve redução de 48% das FVs, 19% nas FNVs (p <0,04) e 38% nas fraturas de fêmur (p <0,02) em pacientes que receberam romosozumabe 1 ano seguido por alendronato 1 ano, em comparação com aqueles que receberam apenas alendronato por 2 anos.

Por outro lado, no estudo ARCH¹⁵ o romosozumabe se correlacionou com eventos cardíacos (infarto, acidente vascular cerebral e morte súbita), havendo mais eventos deste tipo no grupo romosozumabe comparado ao alendronato (2% vs 1,1%). Isto não se confirmou nos outros estudos envolvendo romosozumabe e foi atribuído possivelmente ao acaso (o desenho do estudo não foi feito com essa finalidade) ou até mesmo a uma possível ação protetora do alendronato contra eventos cardiovasculares graves. Mesmo assim é recomendado em bula que romosozumabe não seja administrado a pacientes que tiveram um infarto ou AVC no último ano.

TERIPARATIDA OU ROMOSUZUMABE?

À luz dos conhecimentos atuais, os pacientes de muito alto risco para fraturas se beneficiam mais de uma terapia inicial com medicação anabólica, havendo maiores ganhos de DMO. Entretanto, em cenários de vida real, boa parte das pessoas pode ter histórico recente de uso ou até mesmo uso atual de bisfosfonatos quando do diagnóstico de osteoporose de muito alto risco para fratura. Nesse contexto, a mudança de bisfosfonatos para teriparatida produz um aumento na DMO da coluna, mas um declínio na DMO do fêmur. O mesmo é verdadeiro ao mudar de denosumabe para teriparatida, mas o declínio da DMO do fêmur é ainda maior¹². A única exceção é na osteoporose induzida por glicocorticóide

(OPIG), entidade onde até esse momento só temos evidências para o uso do teriparatida⁵.

Por outro lado, o romosozumabe no estudo STRUCTURE¹⁶, mostrou ter um perfil melhor que o teriparatida para mulheres que estiveram em tratamento oral com bisfosfonato por pelo menos 3 anos. Ambos os agentes aumentaram a DMO volumétrica da coluna, entretanto, houve diminuição da DMO volumétrica do fêmur com teriparatida (-3,6% aos 12 meses) e aumento de 1,1% com romosozumabe. No mesmo período, a força do quadril por FEA diminuiu 0,7% com teriparatida e aumentou 2,5% com romosozumabe. Baseados nesses achados, o romosozumabe parece ser mais adequado em pacientes com alto risco de fratura de fêmur e com uso prévio de bisfosfonatos.

INTERRUPÇÃO DENOSUMABE

A descontinuação do denosumabe (DMAb) é caracterizada pela rápida reversão dos seus efeitos terapêuticos, seguida por um aumento transitório acentuado na reabsorção óssea, comumente descrito como o “fenômeno rebote”. Após a interrupção, há um rápido aumento nos marcadores de remodelação óssea, que excedem os valores basais pré-tratamento após 9 meses e permanecem elevados por até 30 meses após a última dose de DMAb. Em associação, a densidade mineral óssea (DMO) também é perdida rapidamente e retorna a linha de base ou abaixo dela dentro de 1 a 2 anos. Os riscos de uma fratura vertebral (FV) e de múltiplas fraturas vertebrais (MFVs; definido como ≥ 2 FVs) também aumentam ao longo de 6-18 meses após a última dose de DMAb¹⁷.

Os principais fatores de risco identificados para FVs após interrupção do DMAb em pacientes que receberam pelo menos 2 doses da medicação antes da descontinuação foram: **duração do tratamento com DMAb $\geq 2,5$ anos, fratura vertebral pré-existente, maior duração sem terapia, maior ganho na DMO do fêmur durante a terapia, maior perda da DMO do fêmur fora da terapia**. Outros possíveis fatores foram relatados: mulheres jovens, vertebroplastia para tratamento da FV, IMC baixo e presença de doença renal crônica¹⁸.

Caso o tratamento com DMAb seja interrompido por qualquer motivo (ex. paciente não é mais de alto risco para fraturas ou se teve eventos adversos

ou perda de adesão) em pacientes que tomaram 2 ou mais doses, um agente antirreabsortivo deve ser prescrito para prevenir/limitar o “fenômeno rebote”. Naqueles que fizeram o uso de DMAb por <2,5 anos, uma dose de ácido zoledrônico (**ZOL**) 5mg é recomendada após 6 meses da última dose do DMAb, especialmente nas pessoas com pelo menos um dos fatores de risco. Nas com menor risco ou sem acesso ao ZOL, um curso de alendronato 70mg/semana por 1-2 anos é outra opção disponível¹⁸. Outros bifosfonados e os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (**SERMs**) não demonstraram até o momento serem úteis nesse cenário.

Por outro lado, nos pacientes que fizeram o uso de DMAb por ≥2,5 anos deve ser iniciado o tratamento com ZOL 6 meses após a última injeção de DMAb. Recomenda-se, nesses casos, a dosagem do telopeptídeo C (CTX) 3 e 6 meses após a infusão de ZOL. Em caso de aumento do CTX, ou seja, acima da média encontrada em coortes pareadas por idade

e gênero, a infusão repetida de zoledronato deve ser considerada. Especificamente, a concentração de CTX deve estar abaixo de 280 ng/L. Caso o CTX não esteja disponível para monitorar os pacientes, recomenda-se a administração de uma segunda infusão de ZOL, 6 meses após a primeira¹⁸.

Em caso de FV após descontinuação do DMAb, as evidências existentes desencorajam o uso da vertebroplastia, uma vez que ela foi identificada como um possível fator de risco precipitante para uma FV subsequente. Nesses casos é importante neutralizar rapidamente o aumento da remodelação óssea, o que pode ser conseguido com uma aplicação do próprio DMAb. Alternativamente, o ZOL pode ser prescrito. Outra opção é uma combinação de DMAb com teriparatida. Já a monoterapia com teriparatida após DMAb deve ser desencorajada, especialmente durante o período imediato após a fratura, visto que causa diminuição transitória, mas rápida, da DMO, especialmente em locais corticais¹⁸.

REFERÊNCIAS

1. CAMACHO, Pauline M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*, v. 26, p. 1-46, 2020.
2. EASTELL, Richard et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, n. 5, p. 1595-1622, 2019.
3. SHOBACK, Dolores et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 3, p. 587-594, 2020.
4. KANIS, J. A. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, v. 31, p. 1-12, 2020.
5. SAAG, Kenneth G. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 20, p. 2028-2039, 2007.
6. HADJI, P. et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporosis international*, v. 23, p. 2141-2150, 2012.
7. KENDLER, David L. et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 391, n. 10117, p. 230-240, 2018.
8. SAAG, Kenneth G. et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 15, p. 1417-1427, 2017.

9. SILVA, Barbara C. et al. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO). Archives of Endocrinology and Metabolism, v. 66, p. 591-603, 2022.
10. BONAFEDE, M. et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. Archives of osteoporosis, v. 11, p. 1-7, 2016.
11. VAN GEEL, Tineke ACM et al. Timing of subsequent fractures after an initial fracture. Current osteoporosis reports, v. 8, p. 118-122, 2010.
12. COSMAN, Felicia; DEMPSTER, David W. Anabolic agents for postmenopausal osteoporosis: how do you choose?. Current Osteoporosis Reports, v. 19, p. 189-205, 2021.
13. NEER, Robert M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New England journal of medicine, v. 344, n. 19, p. 1434-1441, 2001.
14. COSMAN, Felicia et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 16, p. 1532-1543, 2016.
15. SAAG, Kenneth G. et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 15, p. 1417-1427, 2017.
16. LANGDAHL, Bente L. et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, v. 390, n. 10102, p. 1585-1594, 2017.
17. COSMAN, Felicia et al. Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation: FREEDOM and FREEDOM extension trials additional post hoc analyses. Journal of Bone and Mineral Research, v. 37, n. 11, p. 2112-2120, 2022.
18. TSOURDI, Elena et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 106, n. 1, p. 264-281, 2021.

FELIPE MERCHAN FERRAZ GRIZZO
Reumatologista

CRM 25654 | RQE 2835



XI Simpósio do Interior do Paraná



XI SIMPÓSIO DO INTERIOR DO PARANÁ: EXPLORANDO AS COLAGENOSSES E EMPODERANDO A SAÚDE FEMININA

O final do mês de junho marcou um evento excepcional no cenário da reumatologia, quando a bela cidade de Maringá se tornou o epicentro do conhecimento e da colaboração médica. O XI Simpósio do Interior do Paraná, realizado pela Sociedade Paranaense de Reumatologia (SPR), abriu as portas para um mergulho profundo no universo das colagenoses (entre elas o lúpus eritematoso sistêmico e a esclerose sistêmica progressiva) - doenças reumatológicas que afetam predominantemente as mulheres.

As colagenoses, caracterizadas por distúrbios no sistema imunológico que afetam o colágeno, são uma área complexa e desafiadora da reumatologia. No XI Simpósio do Interior do Paraná, profissionais da saúde se reuniram para compartilhar conhecimentos, discutir abordagens, tratamento e manejo dessas doenças.

Como a prevalência das colagenoses é maior entre as mulheres, o evento destacou a importância de entender profundamente a relação entre esse grupo de doenças e o gênero, com a oportunidade de discutir implicações médicas que as pacientes enfrentam com essas doenças. Discussões com profissionais de demais áreas também fizeram parte da programação gerando uma atmosfera de dedicação ao estudo.

VISLUMBRANDO O FUTURO

A Sociedade Paranaense de Reumatologia, por meio deste simpósio marcante para o interior do estado, reitera o compromisso em capacitar seus profissionais associados a viver de fato a especialidade, e com qualidade ímpar. E neste evento híbrido contou com a participação de 116 inscritos, sendo 56 presenciais e 60 online.



Paulo Donadio, Debora Marinello, Carolina Muller, Valderilio Feijó Azevedo e Marco Antônio Araújo da Rocha Loures durante o XI Simpósio do Interior do Paraná



Dra. Juliana Yuri Sekiyama durante apresentação no XI Simpósio do Interior do Paraná

Entre os destaques da programação – **“Terapias emergentes em lúpus”** - palestra do presidente da SBR, Dr. Marco Antônio Araújo da Rocha Loures **“Uma nova abordagem no tratamento do lúpus”** e **“Acometimento pulmonar nas colagenoses”** pela Dra. Lilian Kuranishi (PR). Também esteve em pauta **“Nefrite lúpica, além da ciclofosfamida e micofenolato”** pelo Dr. Sergio Yamada (PR), além de caso clínico do Hospital Universitário de Maringá (UEM) pela Dra. Fernanda Maria Borghi.



Dr. Paulo Roberto Donadio durante discussão sobre estudos de caso no XI Simpósio do Interior do Paraná



Dra. Juliana Yuri Sekiyama e Dra. Lilian Kuranishi em discussões sobre acometimento pulmonar nas colagenoses



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

**O QUE NOS MOVE É A BUSCA CONSTANTE
POR SOLUÇÕES QUE TRANSFORMEM A
VIDA DAS PESSOAS. PESQUISAR, ENTENDER,
AVANÇAR E CRIAR UM FUTURO NO QUAL AS
DOENÇAS FAÇAM PARTE DO PASSADO.**



INFOC
Informações Científicas
infoc@janbr.jnj.com

SAFE Janssen
Serviço de Atendimento Especializado
em Farmacovigilância
safe@janbr.jnj.com
0800 7011 851

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Produzido em Outubro/2022. CP-352984

ANA PAULA BECKHAUSER
Reumatologista
Mestre em Espondiloartrites

CRM 22030 | RQE 16297



DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS NAS ESPONDILOARTRITES AXIAIS: UMA NOVA VERSÃO DA SÍNDROME DE YENTL?

INTRODUÇÃO

Em diversos filmes e narrativas culturais, temos testemunhado personagens femininas desafiarem as normas sociais ao se disfarçarem de homens, muitas vezes para alcançar objetivos inalcançáveis dentro de suas realidades restritivas.

No mundo da medicina, as espondiloartrites (EpA) têm sido um intrigante quebra-cabeças que, ao longo dos anos, tem desafiado a compreensão e o tratamento eficaz. Similar à jornada de Yentl, personagem vivida por Barbra Streisand no filme de mesmo nome, onde uma jovem mulher se disfarça de homem para buscar conhecimento, as EpA também possuem características que podem variar entre os gêneros masculino e feminino. Assim como Yentl se aventura em um mundo predominantemente masculino em busca de sua paixão pelo aprendizado, as mulheres com EpA enfrentam distintas manifestações com relação aos homens, sendo por muitas vezes negligenciadas e tendo seu diagnóstico atrasado em razão do sexo.

A espondiloartrite é uma doença inflamatória crônica que envolve predominantemente o eixo axial (articulações sacrolíacas e coluna), sendo denominada espondiloartrite axial (axEpA). Pode envolver o esqueleto periférico (articulações dos membros) – então chamada espondiloartrite periférica (pEpA).⁽¹⁾

O grupo das axEpA envolve tanto a espondilite anquilosante (EA) – espondiloartrite radiográfica (r-axEpA) quanto a espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axEpA). Ambas têm as mesmas características clínicas. O que as difere é o acometimento na radiografia de articulação SI no primeiro grupo (r-axEpA). No grupo não radiográfico tem-se somente alterações na ressonância de SI.

Para diagnóstico, na prática clínica, a distinção entre r-axEpA e nr-axEpA é menos relevante, e deve-se dar preferência ao termo axEpA para se referir a todos os pacientes.

Historicamente, a EpA foi considerada predominantemente doença do sexo masculino, com estudos iniciais estimando uma prevalência de 10 homens:1 mulher. Com a validação da ressonância de articulação sacro-ilíaca (SI) como ferramenta de diagnóstico mais precoce, a diferença de prevalência entre os gêneros diminuiu ao longo do tempo. Dados mais atuais sugerem que a diferença na prevalência entre homens e mulheres está na faixa de 1,2 a 2 homens:1 mulher.⁽²⁾ Alguns estudos ainda demonstram que, no grupo das não radiográficas, o acometimento entre os sexos seria equivalente.⁽³⁾

E será que existe algo que explique tal diferença na prevalência? Será que a prevalência da doença nas mulheres aumentou ou a doença sempre existiu?

Pensamos que sim, claramente a doença sempre esteve aqui. O que faltava (e ainda falta, mesmo que em menor grau) a nós médicos é saber reconhecer que existem diferenças entre os sexos nas EpA que vão desde as mais iniciais manifestações clínicas até a resposta ao tratamento.

Muito se tem estudado para tentar explicar a diferença que existe na apresentação da doença entre homens e mulheres. As justificativas vão desde a diferença na anatomia da pelve masculina x feminina, passando por questões hormonais, genéticas, distribuição de gordura corporal até diferença na percepção dolorosa entre os sexos.

O objetivo dessa breve revisão é explorar os dados mais recentes sobre as diferenças de apresentação das EpA entre os sexos. (E tentar mostrar que as

mulheres, à semelhança de nossa personagem Yentl, ainda precisam “se passar” pelo sexo oposto para que ao menos se pense em EpA quando se trata do “sexo frágil”).

POSSÍVEIS RAZÕES DAS DIFERENÇAS

A seguir passaremos a descrever os principais motivos que poderiam explicar as diferenças de apresentação entre os sexos. Ao final temos a tabela número 1 e número 2 que resumem esses principais achados.

• Anatomia da pelve

Os homens têm o sacro mais alongado e estreito, enquanto as mulheres têm uma saída pélvica mais larga e um arco púbico mais largo e oval (fig 1). ⁽⁴⁾

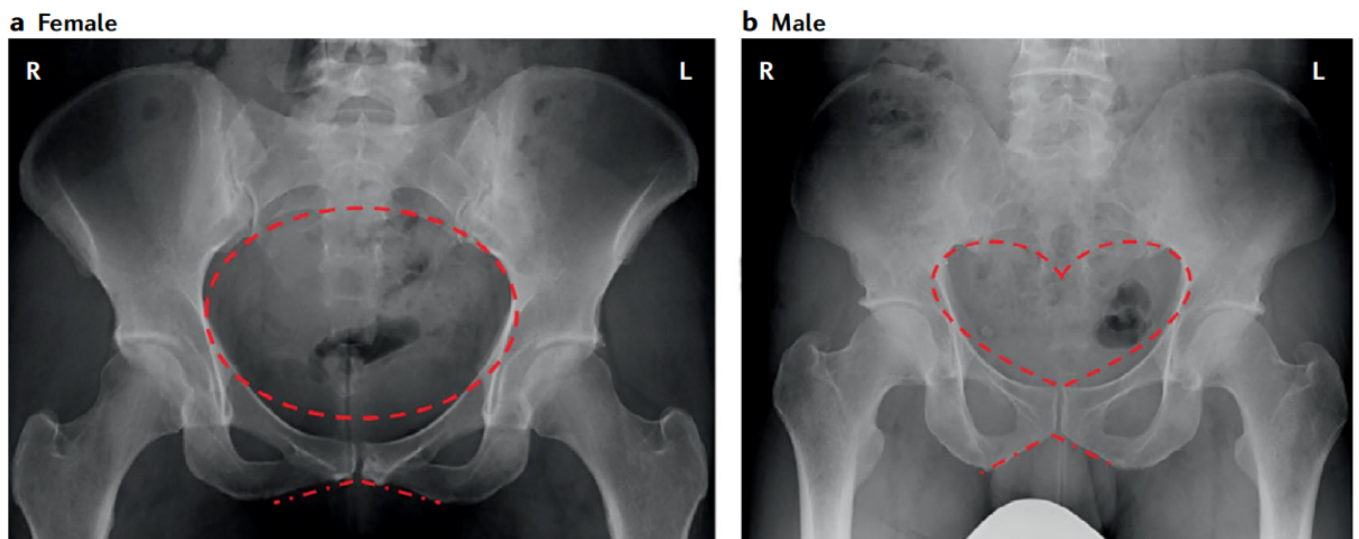


Fig. 1 | Anatomical differences in pelvic anatomy in men and women with axial spondyloarthritis. Radiographs of the anterior–posterior pelvis (frontal plane). **a** | The pelvis in a woman with axial spondyloarthritis (axSpA) without radiographic damage (non-radiographic axSpA). **b** | The pelvis in a man with axSpA with radiographic damage (ankylosing spondylitis). Dashed red lines indicate anatomical differences of the pelvis in women and men. ‘L’ and ‘R’ indicate the left-hand and right-hand sides of the patients, respectively.

Figura 1

Existem também diferenças na carga sobre a coluna vertebral, além de diferenças entre o tamanho dos músculos do tronco. Alguns estudos mostram que o músculo grande dorsal tende a ser maior no lado direito do que no esquerdo para homens e mulheres. As mulheres têm a musculatura do psoas maior e quadrado lombar maiores à direita do que à esquerda, enquanto os homens têm medidas semelhantes em cada lado ^(4,5).

Embora as implicações desses achados para axSpA não sejam conhecidas, elas demonstram as características anatômicas e diferenças de

carga espinhal que poderiam preparar e justificar apresentações clínicas variadas. ⁽⁴⁾

• Composição corporal

A diferença entre os sexos não é restrita às gônadas, mamas e concentração de hormônios. Homens e mulheres diferem em peso, composição corporal e altura.

Em geral, os homens são mais altos e têm maior peso corporal do que as mulheres, mas as mulheres têm aproximadamente 10% mais gordura corporal do que os homens para o mesmo índice de massa corporal (IMC). ⁽⁴⁾

Além de suas funções conhecidas, o tecido adiposo também atua no sistema endócrino, com aumento da secreção de adiponectina (efeito anti-inflamatório) e leptina (efeito pró-inflamatório), bem como de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).⁽⁴⁾

Com a maior porcentagem de tecido adiposo nas mulheres há consequentemente maior concentração de leptinas e adiponectina. Essas últimas, no entanto, estão reduzidas quando há elevação do IMC. Isso também poderia explicar o maior estado inflamatório no sexo feminino.

• Processamento da dor

São vários os mecanismos descritos que podem explicar a diferença de sensibilidade dolorosa entre homens e mulheres. Um deles é que mulheres têm maior número de receptores de dor na pele do que homens.⁽⁶⁾

Outras evidências falam a respeito da menor ativação de receptores opioides nas mulheres, além de sua também diminuta resposta aos opioides.⁽⁷⁾

A dor também tem relação com os hormônios sexuais. O papel da testosterona seria aumentar a tolerância a dor. Nas mulheres os resultados são conflitantes, mas estima-se que os níveis elevados de estrogênio e baixos de progesterona estariam ligados a maior sensibilidade dolorosa.^(8,9)

• Fatores genéticos e hormonais

Genéticos: estudos não são consistentes. Um estudo em uma coorte norte americana de famílias com EA diferentes variantes do haplótipo ANKH foram associadas a EA em ambos os sexos.⁽¹⁰⁾

Outro estudo mostrou que os produtos dos genes ANKH e TNAP interagem na ossificação e parece haver evidências de uma associação específica de um haplótipo TNAP com EA em homens, mas não em mulheres.⁽³⁴⁾

Hormonal (figura 2): Alguns estudos mostram o potencial efeito anti-inflamatório do estrogênio via inibição do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), sendo que em modelos animais o estrogênio inibiu o início da artrite.⁽¹¹⁾

Em estudos com mulheres pré menopausa e que eram portadoras de EA, foi visto que os níveis de estrogênio eram menores nas mulheres com doença ativa quando comparadas com as de doença inativa.⁽¹²⁾

Entretanto, quando se tenta dar estrogênio/progesterona a essas mulheres os estudos mostram resultados diferentes (alguns com benefício da reposição estrogênica, com inibição da artrite e outros não mostrando qualquer alteração na atividade de doença após a administração hormonal).⁽¹³⁾

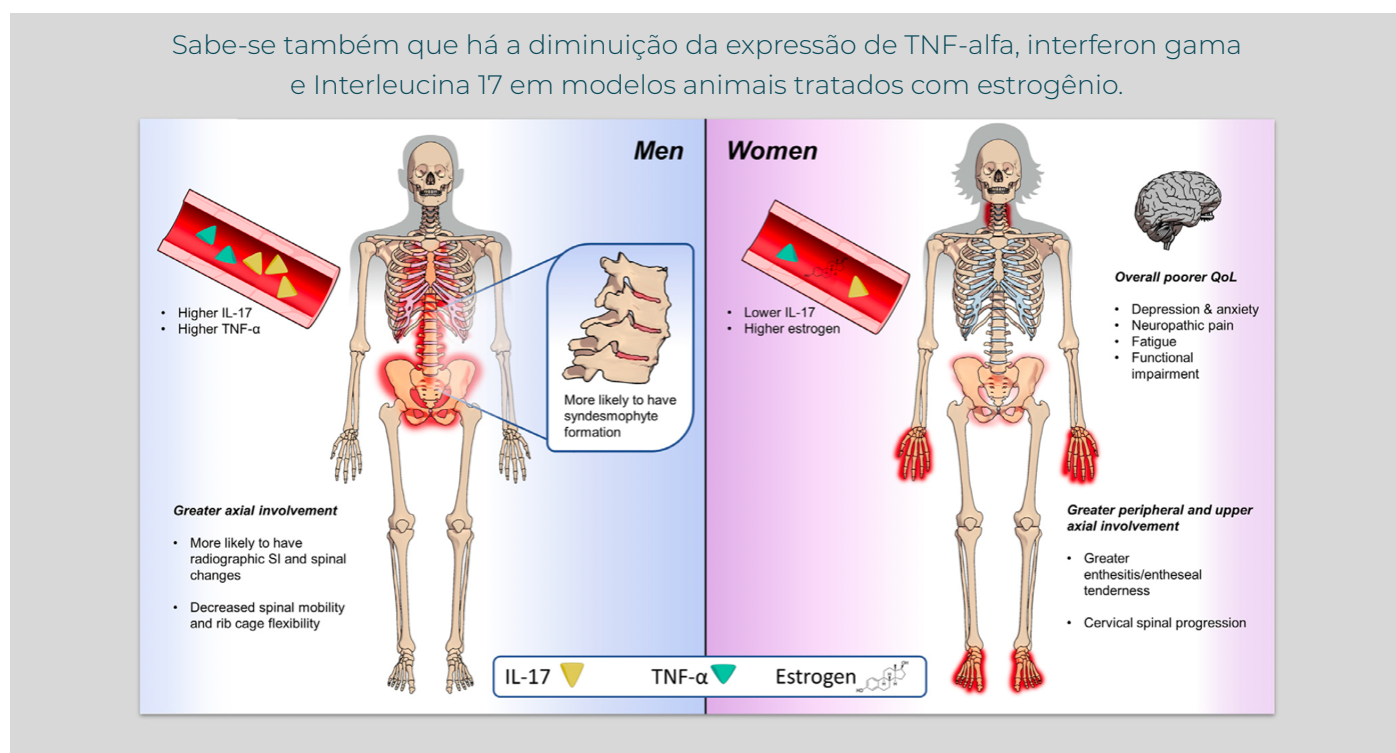


Fig. 2. Schematic representation of sex differences in axial spondyloarthritis. IL-17, interleukin 17; TNF-α, tumor necrosis factor alpha.

MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

As manifestações musculoesqueléticas nas axEpA são as axiais (sacroilite, espondilite e artrite de quadril) e periféricas (sinovite, entesite e dactilite).⁽¹⁴⁾

Mulheres tem mais entesite e artrite periférica do que homens. No entanto, o sexo masculino é mais acometido por dor lombar inflamatória.^(4,15)

Nesse contexto poderíamos tentar entender o porquê de se pensar menos em EpA para as mulheres, uma vez que o principal sintoma que instiga a investigação da doença é a dor lombar, sendo ela mais prevalente em homens.

MANIFESTAÇÕES EXTRA MUSCULOESQUELÉTICAS

Mulheres também são mais acometidas por doença inflamatória intestinal e psoríase.⁽¹⁶⁾

Com relação a uveíte anterior aguda (UAA) os achados são controversos, tendo estudos mostrando superioridade em homens⁽¹⁷⁾, outros em mulheres⁽¹⁸⁾ e alguns com igual acometimento entre os sexos⁽³⁴⁾.

O que se tem estabelecido é que as mulheres com UAA e EpA têm acometimento ocular mais brando em decorrência da diminuição da expressão de genes pró inflamatórios mediada pelo estrogênio.⁽¹⁹⁾

COMORBIDADES

Várias comorbidades são descritas nos pacientes com axEpA, sendo a doença cardiovascular e a osteoporose as principais.

- **Osteoporose:** encontrada já na faixa etária mais jovem, sendo mais frequente em pacientes com doença de longa data e pode relacionada a progressão radiográfica mais agressiva. Estudos demonstram que pelo menos 15% dos homens jovens (média de 37 anos) com EA tem pelo menos 1 fratura vertebral por fragilidade.⁽²⁰⁾ Apesar de a osteoporose ser conhecida como doença prevalente nas mulheres, no caso da EA os homens são mais afetados pela condição, tendo estudos revelando 4x mais chance de encontrar baixa massa óssea em homens quando comparados ao sexo oposto.^(4,21)
- **Doença cardiovascular:** ambos os sexos são acometidos pela doença na axEpA.
- **Obesidade:** a obesidade no paciente com axEpA está correlacionada com piores desfechos clínicos em comparação ao peso normal.⁽²²⁾

Alguns estudos demonstram a relação entre a inflamação sorológica - Proteína C Reativa (PCR) e o IMC em mulheres com axEpA. Nos homens essa relação é inversa – os homens com doença mais ativa têm menor IMC e menor taxa de gordura corporal.⁽²³⁾ Ambos os sexos podem ser afetados pela obesidade quanto o assunto é tratamento, sendo que tanto homens quanto mulheres têm menor resposta ao inibidor de Fator de Necrose Tumoral alfa (iTNF-alfa) se estiverem com níveis elevados de IMC. Entretanto, como se sabe, mulheres têm geralmente maior porcentagem de gordura corporal comparando-se aos homens – o que poderia explicar o motivo da menor resposta ao iTNF-alfa no sexo feminino.⁽²⁴⁾ Quanto a neoformação óssea, pacientes obesos (ambos os sexos) têm mais chances de progressão.⁽²⁵⁾ Mas na vida real vemos que população geral das axEpA, mulheres têm menor progressão radiográfica vertebral do que homens. A explicação seria a maior concentração de leptina e adipocinas em mulheres relacionada a maior porcentagem de gordura corporal – essa maior porcentagem tem relação inversamente proporcional a progressão radiográfica vertebral.⁽²⁶⁾

DIAGNÓSTICO DE axEpA NAS MULHERES

O diagnóstico das espondiloartrites costuma ser tardio, sendo ainda mais em mulheres. A média de atraso diagnóstico nas mulheres é de 8,8 anos e nos homens 6,5 anos.⁽²⁷⁾

Existem algumas armadilhas que podem estar presentes ao avaliar uma mulher com axEpA. A primeira dela é relacionada a maneira pela qual a mulher descreve a dor. Mulheres tendem a descrever a dor em coluna lombar mais alta quando comparadas aos homens, que a descrevem em topografia lombar baixa e em nádegas. Além disso as mulheres descrevem a dor muitas vezes como difusa, sendo confundida com fibromialgia.⁽²⁸⁾

Outra causa para a maior demora no diagnóstico é o próprio reconhecimento por parte do médico examinador, que tende a não considerar o diagnóstico de EpA quando se trata do sexo feminino, justamente pelo conhecimento prévio difundido de que a doença acomete mais os homens. Em 1991 a renomada revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) publicou um editorial descrevendo a chamada Síndrome de Yentl.⁽²⁹⁾

No texto é descrita a demora em reconhecer que mulheres são tão acometidas por doença coronariana quanto homens, muitas vezes tendo desfechos piores. O texto relata a dificuldade tanto das pacientes quanto da própria equipe médica em reconhecer sintomas cardíacos no sexo feminino e tratar da forma igualmente adequada e rápida quanto no sexo oposto. A essa dificuldade de reconhecer uma patologia por causa do sexo do paciente foi dado o nome então de “síndrome de Yentl”.

Seriam então as mulheres com EpA as mais novas “vítimas” da síndrome de Yentl?

Mulheres também tem menores índices de provas de atividade inflamatória. Estudos demonstram menores taxas de PCR nas mulheres quando comparadas aos homens. (30) . Essa diferença também ajuda a retardar o diagnóstico, uma vez que sabidamente as doenças reumatológicas inflamatórias podem alterar PCR.

RESULTADOS PERCEBIDOS PELO PACIENTE

Os índices de atividade de doença nas espondiloartrites são altamente subjetivos. Levando-se em conta que mulheres têm maior sensibilidade dolorosa é de se esperar que esses índices possam ser mais elevados no sexo feminino.

Os índices de função (BASFI) parecem também ser piores nas mulheres.

Os seja, os escores de atividade de doença com frequência são piores em mulheres, uma vez que sintomas subjetivos como fadiga, rigidez matinal e dor têm pontuação elevada nesses índices. (figura 3)

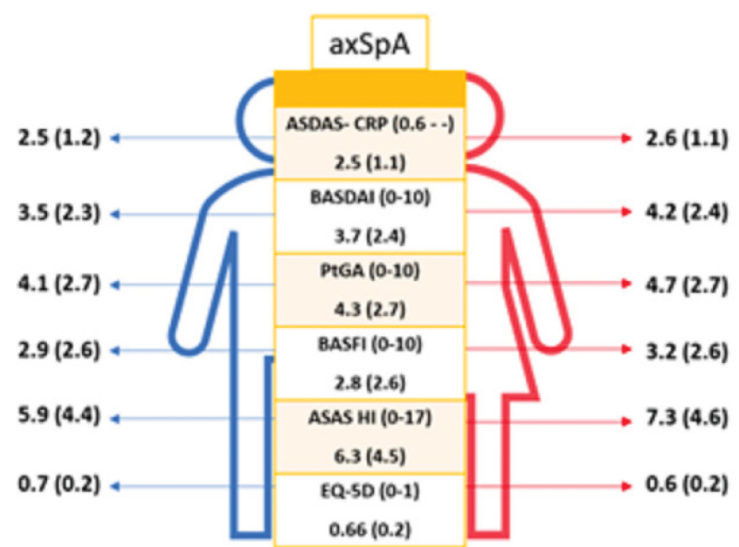


Figura 3

RESPOSTA AO TRATAMENTO

Existem claras evidências de que as medicações biológicas têm menor efeito no sexo feminino. No entanto os estudos não mostram diferenças nas respostas entre os sexos. (31)

O viés de seleção (poucas mulheres incluídas no estudo) e a própria falta de análise da eficácia da droga com relação aos sexos pode ser uma crítica/ explicação para essa falta de evidência científica, que vai de encontro a prática clínica.

Mulheres também tem menores taxas de adesão quando comparadas aos homens e a troca de iTNF- alfa é mais frequente no sexo feminino. (32) Quando analisados os inibidores de interleucina 17 (i IL17) parece não haver diferença de eficácia entre os sexos. (33)

Os sabidos preditores de boa resposta ao tratamento são: HLA B27, ausência de entesites, doença de curta duração e paciente virgem de tratamento com iTNF- alfa. Como já descrito anteriormente, entesites são mais frequentes em mulheres, que também tem menor positividade ao HLA-B27. Ou seja, a baixa frequência de fatores preditores nas mulheres pode também justificar a menor resposta aos iTNF-alfa em relação aos homens. Além disso, homens tem mais TNF-alfa circulante, o que também justificaria a melhor resposta no sexo masculino.

CONCLUSÃO

Até aqui exploramos nuances que envolvem a diferença de apresentação entre os sexos nas espondiloartrites. Compreendemos que, embora essas condições reumatológicas afetem ambos os gêneros, as manifestações clínicas podem variar significativamente, desafiando a noção tradicional de uniformidade na apresentação de doenças.

As espondiloartrites revelaram-se como um território fértil para explorar os efeitos interconectados de fatores genéticos, hormonais e ambientais nas diferentes apresentações entre homens e mulheres. Enquanto homens e mulheres podem compartilhar características fundamentais da doença, os estudos mostram discrepâncias surpreendentes que podem potencialmente influenciar o diagnóstico, o manejo e a eficácia do tratamento.

Como a arte imita a vida, e vice-versa, essa jornada de exploração nas espondiloartrites nos lembra que, assim como personagens fictícios encontram força na transformação, devemos, como classe médica,

cada vez mais nos distanciar da “síndrome de Yentl” e capacitar a classe para o reconhecimento precoce da doença em ambos os sexos, além de

preparar os pacientes a enfrentar os desafios de maneira resiliente e corajosa, independentemente do gênero, em sua busca pela saúde e bem-estar.

Table 1 | **Differences between men and women in the context of axial spondyloarthritis**

Category	Comparison between the sexes		Effects of differences between the sexes
	Women	Men	
Genetics			
Sex chromosomes	XX ^a	XY ^a	Gene expression
Anatomy and physiology			
Pelvic anatomy	Wider pelvic outlet and broader pubic arch (oval-shaped)	Longer, narrower sacrum (heart-shaped)	Effects not determined
Kidneys	Smaller size; lower glomerular filtration rate	Larger size; higher glomerular filtration rate	Lower renal function may result in greater drug adverse-event risk in women
Liver	Smaller size; oestrogens influence the plasma concentrations of enzymes	Larger size	Lower drug elimination may result in greater drug adverse-event risk in women
Gastrointestinal	Longer gut transit time; higher pH	Shorter gut transit time; lower pH	Influence on drug metabolism may result in greater drug adverse-event risk in women
Body composition	Higher fat mass	Higher muscle mass	Influence on drug metabolism
Hormones	Higher oestrogen and progesterone levels; effects of pregnancy and menopause	Higher testosterone levels	Effects not determined
Immune response	Oestrogen stimulates humoral response	Testosterone lowers humoral response	Men are more vulnerable to infections; women have a higher risk of autoimmune diseases
Pain processing			
Cutaneous pain receptors	More sensory pain receptors in the skin	Fewer sensory pain receptors in the skin	Women feel more pain
Opioid-receptor types	Kappa pain receptors	Mu pain receptors	Different responses to different opioids
Hormonal effects	No known effects on pain threshold	Testosterone increases pain threshold	Men feel less pain

^aXX and XY are not the only possible sex-chromosome compositions.

Tabela 1

Table 2 | **Comparison of clinical manifestations of axial spondyloarthritis in women and men**

Manifestation	Women with axial spondyloarthritis	Men with axial spondyloarthritis
Presentation	More widespread and peripheral pain	More classic low-back pain
Median delay to diagnosis (years)	9–14	5–7
Burden of inflammation	Normal C-reactive protein concentrations more common	Elevated C-reactive protein concentrations more common
Peripheral manifestations	More common	Less common
Extra-musculoskeletal manifestations	Similar in men and women	Similar in men and women
Radiographic damage	Less common	More common
Patient-reported outcomes	Worse	Better
Function	Greater functional impairment	Less functional impairment
Comorbidities	Lower cardiovascular morbidity and mortality	Greater cardiovascular morbidity and mortality
Fibromyalgia	More common	Less common

Tabela 2

REFERÊNCIAS

1. Navarro-Compán V, et al. Axial Spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* (2021); 80:1511–1521.
2. Marzo-Ortega, H. et al. The impact of gender and sex on diagnosis, treatment outcomes and health-related quality of life in patients with axial Spondylarthritis. *Clinical Rheumatology* (2022) 41:3573–3581.
3. Sieper J. et al. Review: nonradiographic axial spondylarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013; 65:543–51. 4. Stovall, R. et al. Sexual dimorphism in the prevalence, manifestation and outcomes of axial spondyloarthritis. *Nature Reviews/ Rheumatology* 2022; 18: 657–667.
4. Marras, W. S., Jorgensen, M. J., Granata, K. P. & Wrand, B. Female and male trunk geometry: size and prediction of the spine loading trunk muscles derived from MRI. *Clin. Biomech.* 16, 38–46 (2001).
5. Averbeck, B., Seitz, L., Kolb, F. P. & Kutz, D. F. Sex differences in thermal detection and thermal pain threshold and the thermal grill illusion: a psychophysical study in young volunteers. *Biol. Sex. Differ.* 8, 29 (2017).
6. Zubieta, J. K. et al. μ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J. Neurosci.* 22, 5100–5107 (2002).
7. Sorge, R. E. & Totsch, S. K. Sex differences in pain. *J. Neurosci. Res.* 95, 1271–1281 (2017).
8. Bartley, E. J. & Fillingim, R. B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br. J. Anaesth.* 111, 52–58 (2013).
9. Tsui, H. W., Inman, R. D., Paterson, A. D., Reveille, J. D. & Tsui, F. W. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res. Ther.* 7, R513–R525 (2005).
10. Jeong, H. et al. Estrogen attenuates the spondyloarthritis manifestations of the SKG arthritis model. *Arthritis Res. Ther.* 19, 198 (2017).
11. Jimenez- Balderas, F. J., Tapia- Serrano, R., Madero- Cervera, J. I., Murrieta, S. & Mintz, G. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *J. Rheumatol.* 17, 497–502 (1990).
12. Mahendira, D. et al. Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 41, 1344–1348 (2014).
13. deCarvalho, H. M. et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 31, 687–695 (2012).
14. Barnabe, C. et al. Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 39, 1221–1230 (2012).
15. Zarco, P. et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol. Clin.* 11, 83–89 (2015).
16. Mitulescu, T. C. et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J. Med. Life* 8, 319–325 (2015).
17. Webers, C. et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology* 55, 419–428 (2016).
18. Miyamoto, N. et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J. Immunol.* 163, 374–379 (1999).
19. van der Weijden, M. A. et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos. Int.* 23, 1683–1690 (2012).
20. van der Weijden, M. A. et al. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin. Rheumatol.* 30, 497–503 (2011).
21. Maguire, S., Wilson, F., Gallagher, P. & O'Shea, F. Central obesity in axial spondyloarthritis: the missing link to understanding worse outcomes in women? *J. Rheumatol.* 49, 577–584 (2022).
22. Rubio Vargas, R. et al. Does body mass index (BMI) influence the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in axial spondyloarthritis? data from the SPACE cohort. *RMD Open* 2, e000283 (2016).

23. Ibáñez Vodnizza, S. E. et al. Fat mass lowers the response to tumor necrosis factor- α blockers in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 44, 1355–1361 (2017).
24. Deminger, A. et al. A five- year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res. Ther.* 20, 162 (2018).
25. Hartl, A. et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res. Ther.* 19, 140 (2017).
26. Jovaní, V., Blasco- Blasco, M., Ruiz- Cantero, M. T. & Pascual, E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 44, 174–183 (2017).
27. Wright, G. C., Kaine, J. & Deodhar, A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 50, 687–694 (2020).
28. McDermott, M. W, Jr et al. The Yentl Syndrome. *The New Eng Journal of Medicine.* 325, 2740276 (1991).
29. Roussou, E. & Sultana, S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and bath ankylosing spondylitis disease activity and functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. *Clin. Rheumatol.* 30, 121–127 (2011).
30. Landewé, R. et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double- blind randomised placebo- controlled Phase 3 study. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 39–47 (2014).
31. Deodhar, A. & Yu, D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 47, 343–350 (2017).
32. Horst- Bruinsma I, R. C., Braun, J., Bao, W., Porter, B. & Pournara, E. FRI0418 secukinumab provided similar efficacy in males and females with active ankylosing spondylitis over 52 weeks: post hoc pooled analysis of the measure trials. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 897–898 (2019).
33. 34. Tsui, H. W., Inman, R. D., Reveille, J. D. & Tsui, F. W. Association of a TNAP haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 56, 234–243 (2007).



A Organon é uma empresa global de saúde que lidera o desenvolvimento de medicamentos para mulheres.



Nossas soluções estão distribuídas em três pilares: **saúde feminina**, **biossimilares** e **produtos estabelecidos**.

Com os **biossimilares**, queremos ajudar as pessoas em todo o mundo a **terem acesso a terapias biológicas de grande eficácia**.



Os medicamentos biossimilares podem ajudar a **reduzir os custos para o sistema de saúde** em todo o mundo.^{1,2}



Os medicamentos biossimilares tendem a ser **mais baratos** que os medicamentos de referência.³



A introdução de novos medicamentos biossimilares no mercado contribui com a **ampliação de acesso a novas alternativas de tratamento**.^{2,3}



Descubra a Organon

Referências bibliográficas: 1. Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares. FAQs. Disponível em: <https://apogen.pt/medicamentos/biossimilares/faqs>. 2. Organon Biosimilars. The Potential of Biosimilars. Disponível em: <https://www.organonbiosimilars.com/potential-of-biosimilars/>. 3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. SBOC. Biossimilares - Sustentabilidade do Sistema de Saúde. Disponível em: <https://sboc.org.br/component/k2/item/2269-biossimilares-sustentabilidade-do-sistema-de-saude>.

Este material informativo não substitui a conversa com um médico, pois apenas esse profissional poderá orientá-lo(a) sobre a prevenção de doenças e o uso adequado de medicamentos. Não tome nenhum medicamento sem ter recebido orientação médica.



LINFADENOPATIAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES

Doença do linfonodo pode ser definida como alteração das características do linfonodo secundária à invasão de sua estrutura por células inflamatórias ou neoplásicas. As etiologias são diversas e para diferenciá-las o exame físico e anamnese são essenciais para guiar a necessidade de exames complementares e o diagnóstico. Dentre os principais diagnósticos diferenciais destacam-se infecções, reações de hipersensibilidade (medicamentosa/ inflamatória), doenças linfoproliferativas, doenças granulomatosas e doenças autoimunes.

Na especialidade de reumatologia, a linfadenopatia é um tema pertinente, visto que algumas doenças autoimunes cursam com linfonodomegalia por alta atividade de doença, outras podem aumentar a predisposição para neoplasias malignas e, especialmente, pelo fato de muitos pacientes estarem sob uso crônico de medicações imunossupressoras, tornando-os mais suscetíveis a infecções. Assim, a suspeita e o diagnóstico precoce são necessários para instituir o tratamento adequado, bem como guiar a escolha do tratamento imunossupressor, sua suspensão imediata ou necessidade de instituir profilaxia medicamentosa concomitante.

Dados da história do paciente tais como idade, início dos sintomas, exposição, antecedentes, informações quanto aos hábitos de vida como tabagismo e etilismo, presença de sintomas constitucionais/ sintomas B (febre, perda ponderal, sudorese noturna) são fundamentais. O exame físico precisa abranger a caracterização do linfonodo (localização, tamanho, consistência, fixação, presença de dor ou outros sinais flogísticos), linfonodomegalia generalizada (quando duas ou mais cadeias linfonodais são acometidas) e presença de hepatoesplenomegalia.

Pacientes com idade em torno de 16 anos de idade que apresentam linfonodomegalia, presença de rash evanescente associado a febre alta (temperaturas maiores ou iguais a 39°C), tonsilopatia, poliartrite, sintomas constitucionais, às vezes acompanhado de hepatoesplenomegalia, bem como associação com alterações laboratoriais como anemia normocítica moderada; típica da anemia de doença crônica; leucocitose, trombocitose, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reagente (PCR), fibrinogênio e ferritina em altos títulos podem sugerir artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJ) ou doença de Still (DS). Outra associação comum com

essas doenças autoimunes é a síndrome de ativação macrofágica com apresentação clínica muito semelhante, porém laboratorialmente reconhecida por pancitopenia e disfunção hepática. Em muitos casos, nos quais predominam sintomas constitucionais de febre, perda ponderal e mialgia, a distinção clínica entre AIJ e DS com linfoma é um grande desafio, sendo necessário afastar a hipótese de malignidade por meio de biópsia de linfonodo excisional.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica comum que manifesta-se como artrite inflamatória de múltiplas articulações e produz linfadenopatia e uma ampla variedade de lesões intratorácicas, incluindo pneumonia intersticial difusa e bronquite/bronquiolite. Tyker A. et al em seu estudo encontrou associação positiva entre acometimento de linfonodo mediastinal e títulos elevados de fator reumatoide

(FR), também relacionado ao risco aumentado de acometimento pulmonar na AR. Outro estudo feito por Okabe Y. et al, avaliou retrospectivamente 78 tomografias computadorizadas (TC) de tórax de pacientes com diagnóstico de AR e encontrou associação positiva entre linfadenopatia mediastinal e axilar com escore de atividade de doença simplificado - *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) significativamente maiores do que entre pacientes sem linfadenopatia, podendo refletir uma resposta imune em pacientes com AR. Os linfonodos axilares drenam a extremidade superior e, portanto, provavelmente refletem a atividade da doença nas mãos e punhos. Da mesma forma, os linfonodos mediastinais drenam o pulmão, demonstrando uma associação positiva de linfadenopatia mediastinal com acometimento pulmonar. (Figuras 1 e 2)



Figura 1. Paciente sem doença pulmonar relacionada à AR. ATC mostra bilateral linfadenopatia axilar (setas). Neste caso, linfadenopatia mediastinal não foi observada e SDAI foi de 61,2, o que indica alta atividade da doença^[2]



Figura 2 a e b, respectivamente. Paciente com doença pulmonar relacionada à AR. Linfonodo mediastinal aumentado (a) (seta) e pneumonia intersticial com bronquiectasia de tração (b) em imagens de TC. Neste caso, o SDAI foi de 25,4, o que indica atividade moderada da doença^[2]

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica e de apresentação clínica altamente heterogênea. O fenótipo clínico varia de lesões cutâneas e musculoesqueléticas leves até manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas. A prevalência exata de linfadenopatia em LES é desconhecida, e pode ser localizada ou generalizada e frequentemente envolve as regiões cervical, axilar e inguinal. Na maioria dos casos, o aparecimento de linfonodos ocorre durante o início da doença ou nas recaídas e estão relacionados à atividade da doença e presença de sintomas constitucionais, incluindo fadiga, febre e perda de peso. Esses pacientes também têm propensão para envolvimento cutâneo, títulos elevados de anticorpos anti-ds

DNA e níveis mais baixos de complemento. Um diagnóstico diferencial e distinguível somente por histopatologia do linfonodo é a doença de Kikuchi-Fujimoto também conhecida como linfadenite necrotizante histiocítica, linfadenopatia benigna, autolimitada, que afeta predominantemente mulheres jovens asiáticas geralmente antes dos 30 anos de idade, associada a febre e linfadenopatia unilateral envolvendo a região cervical e axilar.

Na Síndrome de Sjögren cerca de 10% dos pacientes, com idade mais jovem, no início da doença, apresentam aumento generalizado dos linfonodos. O quadro benigno é conhecido por “pseudolinfoma”, uma hiperplasia de tecido linfoide por doença

autoimune. Fatores de mau prognóstico para evolução de neoplasias malignas; como linfoma não Hodgkin (risco relativo de 9 a 44 vezes), linfoma de células B associado ao tecido linfóide da mucosa (MALT, na sigla em inglês), câncer de tireoide e mieloma múltiplo; são a presença de infiltração em glândula salivar, aparecimento de púrpuras associadas com crioglobulinemia tipo II, vasculite, mononeurite múltipla, glomerulonefrite, complemento baixo (C4), eletroforese de proteínas com hipergamaglobulinemia, gamopatias monoclonais e FR positivo.

A sarcoidose é uma doença multissistêmica, caracterizada pela formação de granulomas não-

caseosos, de etiologia ainda desconhecida e na maioria das vezes insidiosa. Pode manifestar-se principalmente com acometimento pulmonar, cutâneo, mediastinal e hepático; acompanhado de achados inespecíficos crônicos de perda de peso, febre e adenopatia generalizada. A síndrome de Löfgren é um fenótipo clinicamente distinto da sarcoidose, tem um prognóstico favorável, apresenta-se de forma aguda e, tipicamente, em pacientes mais jovens com eritema nodoso (EN) de início agudo, linfadenopatia hilar bilateral, febre, poliartrite migratória e sem envolvimento granulomatoso da pele.

REFERÊNCIAS

1. Didier Neto FMF, Kiso KM. Comprometimento dos linfonodos em adultos. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2013; 58: 79-8
2. Okabe, Yuko et al. "Mediastinal and axillar lymphadenopathy in patients with rheumatoid arthritis: prevalence and clinical significance." Clinical imaging vol. 55 (2019): 140-143. doi:10.1016/j.clinimag.2019.02.014
3. Huang, Zhonghua et al. "Adult-onset Still's disease with multiple lymphadenopathy: a case report and literature review." Diagnostic pathology vol. 16,1 97. 27 Oct. 2021, doi:10.1186/s13000-021-01159-3
4. Tyker, Albina et al. "High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease." Scientific reports vol. 11,1 22821. 24 Nov. 2021, doi:10.1038/s41598-021-02066-9
5. Harrison, Jessi et al. "Systemic Lupus Erythematosus Lymphadenopathy Presenting as Kikuchi-Fujimoto Disease in an Adolescent." Cureus vol. 15,2 e35304. 22 Feb. 2023, doi:10.7759/cureus.35304
6. Dhamrah U, Ireifej B, Ummer S, et al. Case of recurring Kikuchi disease and autoimmune hepatitis. Clin Case Rep. 2022;10:e06459. doi: 10.1002/ccr3.6459
7. Suzuki, Eiji et al. "Clinical Characteristics of Japanese Patients with Elderly-Onset Adult-Onset Still's Disease." The Tohoku journal of experimental medicine vol. 255,3 (2021): 195-202. doi:10.1620/tjem.255.195
8. Sebastian, Agata et al. "Differences in clinical phenotypes of primary Sjögren's syndrome depending on early or late onset." Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University vol. 30,11 (2021): 1141-1146. doi:10.17219/acem/140178
9. Trevisani, Virginia Fernandes Moça et al. "Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian society of rheumatology (hepatic, gastrointestinal and pancreatic)." Advances in rheumatology (London, England) vol. 62,1 35. 10 Oct. 2022, doi:10.1186/s42358-022-00267-y
10. Stergiou, Ioanna E et al. "The clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome patients with lymphadenopathy." Clinical and experimental rheumatology vol. 40,12 (2022): 2357-2362. doi:10.55563/clinexprheumatol/263xhc
11. Brown, Falon, et al. "Löfgren Syndrome." StatPearls, StatPearls Publishing, 1 August 2022.

PAULO ROBERTO DONADIO

CRM 5150 | RQE 208-10677



LAÍS YURIE FACIMOTO

CRM 41488





**Rua Padre Anchieta, nº 1846, sala 104 – Bigorriho
Curitiba-Paraná | Telefone: (41) 3324-6562
E-mail: reumatopr@gmail.com**



reumatologiapr.com.br



@reumatopr

Anunciantes:

abbvie



Inspired by patients.
Driven by science.



ORGANON