

Revista Paulista de Reumatologia

VOL. 3 N.º 2 abr/jun 2004

REABILITANDO O REUMATOLOGISTA

Auto-Anticorpos contra o Sistema
Filagrina-Citrulina no Diagnóstico de
Artrite Reumatóide

RHEUMA

Análise Quantitativa de Círculos Excisados
pelo Rearranjo dos Genes do Receptor de
Linfócitos T (TREC) no LES

Frequência dos Alelos do HLA-B27 em
Pacientes com Espondilite Anquilosante
e Controles Sadios

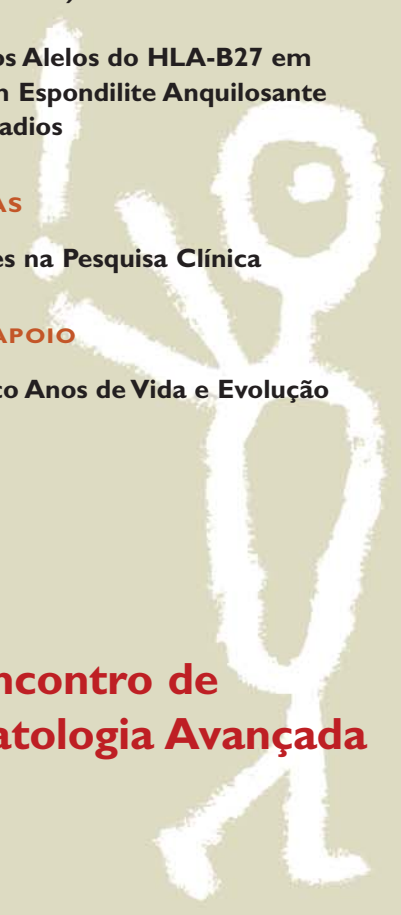
PERSPECTIVAS

Oportunidades na Pesquisa Clínica

GRUPOS DE APOIO

Grupasp: Cinco Anos de Vida e Evolução

**X Encontro de
Reumatologia Avançada**



Sumário

Registro	3
Editorial	4
Painel do Leitor	4
Reabilitando o Reumatologista	5-6
Rheuma	7-8
Perspectivas	9
Publicações	10-13
Grupos de Apoio	13-14
X Encontro de Reumatologia Avançada	
Programação Científica	17
Update	18
reumatologiasp.com.br	19
Noticiário	20-21
Agenda	22

Sociedade Paulista de Reumatologia

DIRETORIA EXECUTIVA 2004/2005

Presidente

Manoel Barros Bértolo

1.º Vice-Presidente

Ari Stiel Radu

1.º Secretário

Rubens Bonfiglioli

1.º Tesoureiro

Percival Degraça Sampaio Barros

2.º Vice-Presidente

José Carlos Mansur Szajubok

2.º Secretário

Sandra Watanabe

2.º Tesoureiro

Silvio Figueira Antonio

Comissão Científica

Ibsen Bellini Coimbra, Luis Eduardo Coelho Andrade, Eduardo Ferreira Borba Neto, Branca Dias Batista de Souza, José Eduardo Martinez, Sônia Maria A. Anti Loduca Lima, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, César Emile Baaklini, Flávio Calil Petean

Comissão de Ética

José Marques Filho, Eduardo de Souza Meirelles, Ivone Minhoto Meinão

Comissão de Ensino

Rozana Mesquita Ciconelli, Sandra Regina M. Fernandes, Luiz Carlos Latorre, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Conselho Fiscal

Adil Muhib Samara, Cristiano A. F. Zerbini, José Roberto Provenza, Rina Neubarth Giorgi, Célio Roberto Gonçalves, Jamil Natour

Comissão Estadual

Cláudia Valéria Pereira (Campinas), Joaquim Gonçalves Neto (Santos), Paulo de Tarso Nora Verdi, Benedito José de Sampaio (Sorocaba), Lúcia Angélica Buffulin (São José do Rio Preto), Fabiola Reis Oliveira (Ribeirão Preto), Oswaldo Melo da Rocha (Botucatu), Clovis Strini Magon (São Carlos), Abel Pereira de Souza Jr. (ABC), Edgard Baldi Jr (Marília), Benedito do Espírito Santos Campos (Vale do Paraíba), Maria Domitila Menezes de Napoli (Limeira), Eliana Martins Spina (Jundiaí)

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Maria Odete Esteves Hilário, Cláudia Goldenstein Schainberg

Site

José Knoplich, Roberto Ezequiel Heymann

Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conj. 53, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Revista Paulista de Reumatologia

Órgão oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Editores Científicos

Alexandre Wagner S. Souza, Fábio Jennings, Marcelo Pinheiro, Plínio José do Amaral

etCetera Editora de Livros e Revistas

Editor responsável

Kleber Kohn

Administração

Silvia Souza

Jornalista responsável

Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Endereço para correspondência

Rua Baronesa de Itú, 336, 10.º andar, Higienópolis, CEP 01231-100, São Paulo, SP

Fones: (11) 3825-3504 / 3826-4945, Fax: (11) 3826-7770

e-mail: etcetera@etceteraeditora.com.br

Empresa filiada à Associação Brasileira de Editores Científicos (ABEC)

Palavra do Presidente

Estamos chegando a mais um Encontro de Reumatologia Avançada. Este é um evento que tem despertado grande interesse desde as ciências básicas às pesquisas clínicas. Foi criado durante a gestão do Daniel Feldman, em 1994, perpetuando-se até os nossos dias. O objetivo principal do Encontro é o de mostrar as principais pesquisas na área de Reumatologia, que vem sendo desenvolvidas no Estado de São Paulo. Pelo alto nível demonstrado nos anos anteriores, ficou comprovado que a Reumatologia tem se destacado de maneira a mais adequada e tem feito por merecer elogiosos comentários, inclusive de pesquisadores internacionais que aqui compareceram. O evento deste ano apresentará novamente as pesquisas aqui realizadas de maneira objetiva, porém na medida do possível com a aplicabilidade prática das mesmas. Estamos certos de que pelo trabalho desenvolvido pela Comissão Científica, esse Encontro será, também, marcado pelo sucesso.

Gostaria, também, de fazer alguns comentários, sobre esses poucos meses que estamos à frente da Sociedade Paulista de Reumatologia. Foi realizada a Jornada de Araçatuba, muito bem organizada, com temas interessantes e que reuniu, não só os reumatologistas da região, como um número significativo de médicos de outras áreas. O nosso site vem, também, apresentando um crescimento significativo do material apresentado e já vem recebendo várias sugestões. Isto é importante, para que haja uma leitura crítica dos temas editados, suscitando, portanto, a debates *on-line*, além, é claro, da participação cada vez mais ativa de nossos associados. A *Revista Paulista de Reumatologia* continua em franca ascensão notando-se em cada número, artigos inteligentemente bem condensados e de extrema utilidade.

Gostaria de, uma vez mais, reiterar o convite a todos, para participarem deste encontro, cujo sucesso parece-me desde já garantido.

MANOEL BARROS BÉRTOLO

Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia
Gestão 2004-2005

Articulação

Desde os primeiros anos de nossa formação, essa é a palavra que norteia o ambiente acadêmico e clínico do reumatologista. Deriva do latim *articulatione* e significa o ato ou efeito de articular-se. Ao consultarmos o dicionário, esse termo apresenta diversos outros significados e é utilizado nas mais variadas áreas do nosso cotidiano – fonologia, anatomia, botânica, zoologia, mecânica, geografia, direito –. É um substantivo feminino que permite a pronúncia distinta das palavras e dos sons da fala. Anatomicamente, dois ou mais ossos se unem entre si por meio de uma articulação. Na mecânica, é a reunião de peças móveis umas sobre as outras. Na retórica tradicional, pode significar uma discussão, polêmica e até mesmo uma descompostura.

Nós, reumatologistas, estamos habituados a examinar articulações verdadeiramente doentes, dolorosas e inflamadas. Se extrapolarmos os conteúdos semânticos da palavra articulação, perceberemos outros tipos de “articulações” doentes, expressas nas atitudes dos nossos governantes e cidadãos comuns. A ação do verbo articular propriamente dita parece até pouco provável, diante de tantas manifestações de violência, guerra e intolerância. Assistimos ao mundo desconjuntar-se, desmantelar-se, no qual nada parece se articular.

Os ataques aos trens em Madri; filhos que matam seus próprios pais; o terror instalado na favela da Rocinha e a ainda presente guerra no Iraque não conseguem articular uma única reação de defesa. Assim como na reação inflamatória, vemos fatos sucederem-se em cadeia, promovendo verdadeiros massacres e, diferentemente da inflamação, não conseguimos inibir nenhum passo sequer desse processo. O uso de anti-inflamatórios ou até mesmo dos corticosteróides são tão inócuos que os homens parecem não responder a eles. Muito pelo contrário,

a pólvora e as explosões encantam e atraem mais e mais, como se fossem fatores quimiotáticos.

Da mesma forma, é grande a indignação diante de um tráfico articulado e uma juventude desarticulada e rendida a esses bandidos. Nas ruas das grandes cidades, temos um tráfego “inflamado” por falta de perspectivas de urbanismo e a concomitância de múltiplas obras de uma “loira” que literalmente é de parar o trânsito. Parece não haver articulação entre o governo e o povo. O prometido programa social “Fome Zero” também não se articula e não acontece. A figura do articulador parece só existir no sentido de fazer acordos egoístas e conchavos políticos.

Na obra da capa dessa revista, observamos diferentes perspectivas e proporções das partes do corpo humano, o que denota uma desarticulação entre elas. Paul Klee, proveniente da escola Bauhaus, desenvolveu uma arte própria, que influenciaria uma geração de modernistas; no entanto, sua obra era apontada como a “Arte Degenerada” ou a “Arte do Psicopata” pelos nazistas.

A ciência forneceu importantes subsídios para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doenças articulares, graças aos recentes avanços da terapia biológica. Que a tradução da arte de Paul Klee – uma Europa devastada pela Grande Guerra e a descrença de um corpo doente – não prevaleça. Que a “terapia biológica” contra a intolerância política, religiosa e social prescindia dos homens-bomba. Que eles se tornem verdadeiras articulações de paz, solidariedade e amor entre si, a fim de que não continuemos a ver ossos e articulações expostos pela fome e pela guerra.

OS EDITORES

PAINEL DO LEITOR

Editorial

Leitura da edição n.º 1, jan./mar. 2004, da *Revista Paulista de Reumatologia*: “Li (...) algo estranho com respeito a Tristão de Athayde, pseudônimo de Alceu de Amoroso Lima, autoridade eclesiástica extremamente conservadora, e salvo melhor juízo, carioca da gema. Um outro expoente da época ao que tudo indica também, Graça Aranha. P.S. Escusado é dizer que gostei de mais da *Revista* no seu continente e no seu conteúdo, e quero antecipar aos editores o maior sucesso doravante.”

DR. ADIL SAMARA
Faculdade de Ciências Médicas de Campinas/Unicamp
Campinas, SP

Nota da redação: o dr. Samara tem razão: os dois ilustres modernistas não são naturais do Estado de São Paulo. Tristão de Athayde nasceu no Rio de Janeiro, RJ, e Graça Aranha nasceu em São Luís, MA. Entendemos que o movimento moderno ocorreu em São Paulo, mas não que tenha sido realizado exclusivamente por paulistas. No texto em referência, diversos ilustres de outros Estados brasileiros foram citados, pois fizeram carreira ou foram reconhecidos em São Paulo, como Lina Bo Bardi (italiana), Caetano Veloso e Gilberto Gil (baianos) e Chico Buarque de Hollanda (carioca).

Site da SPR

Toxidez e toxicidade: comentário feito pelo dr. Adil Samara.

Resposta do dr. José Knoplich: *Tem razão o prof. Samara: o termo correto é toxidez e toxicidade do metotrexato. A correção já foi feita na webpage da SPR.*

Noticiário

O dr. Hernani D'Auria, sócio-fundador da SPR, questiona, em carta transmitida por fax, sua não participação no evento de comemoração do cinquentenário da SPR.

Nota da redação: o Dr. Hernani foi procurado por telefone, mas não foi localizado pela comissão organizadora das comemorações. Pedimos desculpas pelo imprevisto, mas não foi intencional, inclusive tínhamos feito placa de homenagem e de reconhecimento, bem como cópia do filme comemorativo, pela sua distinta atuação no cenário da reumatologia paulista. Todo esse material encontra-se na sede da SPR para entrega imediata. Citamos apenas o dr. Flerts Nebó como sócio-fundador vivo presente à comemoração, pois realmente era o único naquele momento.

Cartas para esta revista devem ser enviadas pelo correio (R. Maestro Cardim 354, conj. 53, CEP 01323-000, São Paulo, SP), por fax (0/xx/11/3284-0507), ou por e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br. Reservamo-nos o direito de selecionar cartas e publicar trechos.

Auto-Anticorpos contra o Sistema Filagrina-Citrulina no Diagnóstico de Artrite Reumatóide

LUÍS EDUARDO COELHO ANDRADE E PAULO GUILHERME LESER

Disciplina de reumatologia da Unifesp & Fleury Centro de Medicina Diagnóstica

Embora o diagnóstico da artrite reumatóide seja eminentemente clínico, pode haver dificuldade em se identificar os elementos clínicos e radiográficos característicos nas fases iniciais da moléstia. Os contínuos progressos no tratamento dessa enfermidade e a crescente consciência da necessidade de tratamento precoce tornam necessário o diagnóstico de certeza o mais precocemente possível. Nessas circunstâncias a disponibilidade de um marcador diagnóstico sensível e específico seria altamente desejável. Embora a pesquisa do fator reumatóide IgM (FR) por diferentes metodologias venha sendo utilizada há décadas com esta finalidade, chama a atenção a sua baixa especificidade, apenas de 59% a 65%, pois pode ser encontrado em diversas outras doenças reumáticas auto-imunes, em doenças infecciosas e neoplásicas, e mesmo em uma considerável fração de indivíduos sadios. Ademais, o FR tem menor sensibilidade justamente nas fases iniciais da doença.

Nos últimos anos, tem-se divulgado o valor clínico dos anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) no diagnóstico da artrite reumatóide. Embora

isto pareça uma novidade, esse sistema de auto-anticorpos já havia sido descrito há 40 anos atrás. Exatamente em 1964, Niehuis e Mandema identificaram, por imunofluorescência indireta no soro de pacientes reumatóides, auto-anticorpos contra corpúsculos perinucleares em ceratinócitos da mucosa oral (Figura 1). Denominado de anticorpo antifator perinuclear (APF), esse sistema mostrou-se altamente associado à artrite reumatóide. Em 1979, Hoet e colaboradores identificaram anticorpos no soro de pacientes reumatóides que reagiam intensamente com a camada córnea do esôfago de ratos (Figura 2). Na ocasião, estes foram denominados erroneamente de anticorpos antiqueratina e mostraram-se altamente específicos para o diagnóstico de artrite reumatóide. Progressivamente, foi demonstrado que o alvo dos anticorpos nesses dois sistemas correspondiam à proteína filagrina e seu precursor profilagrina. E mais recentemente, demonstrou-se que os epítomos reconhecidos nessas proteínas pelos soros de pacientes reumatóides correspondem a peptídeos contendo um resíduo citrulina. De posse desse conhecimento, foram elaboradas técnicas de ELISA cujo

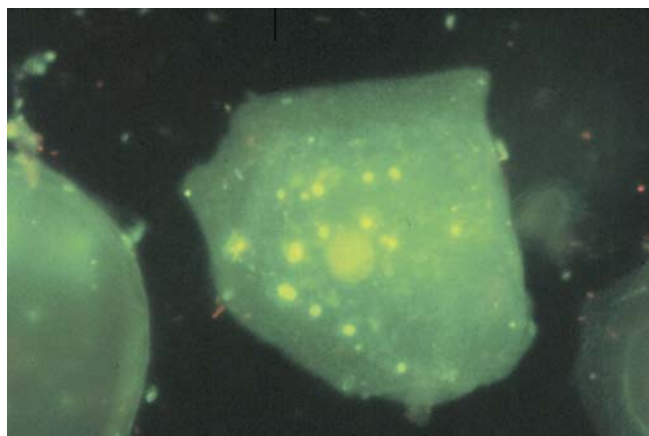


Figura 1 – Anticorpo antifator perinuclear (APF). Imunofluorescência indireta em células da mucosa oral. Soro de paciente com artrite reumatóide diluído 1:160 apresentando forte reatividade contra grânulo ceratohialinos perinucleares.

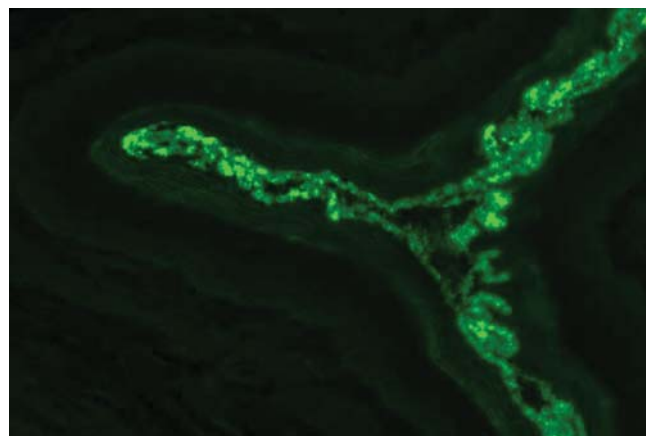


Figura 2 – Anticorpo antiestrato córneo de esôfago de rato. Imunofluorescência indireta em corte transversal de esôfago de rato. Soro de paciente com artrite reumatóide diluído 1:10 apresentando forte reatividade de padrão linear e laminar contra a camada córnea do esôfago.

substrato é uma combinação de peptídeos citrulinados cíclicos especificamente reconhecidos por soros de pacientes reumatóides. Esta é a base do teste de anticorpos anti-CCP (do inglês, *cyclic citrulinated peptide*).

Portanto, os três testes – antifator perinuclear, anti-estrato córneo de esôfago de rato e anti-peptídeo citrulinado cíclico – correspondem ao mesmo sistema de auto-anticorpos, cujo denominador comum é a reatividade contra epítomos citrulinados. A citrulinação consiste na deimação de um aminoácido arginina pela peptidilarginino deiminase (Figura 3), processo que ocorre abundantemente na profilagrina e filagrina. Embora correlatos, os três testes apresentam painéis de epítomos apenas parcialmente superponíveis (Figura 4) de forma que diferentes soros de pacientes reumatóides podem reagir em um, dois ou nos três testes. E de fato, os três testes apresentam desempenho diagnóstico distinto. O APF tem sensibilidade e especificidade em torno de 70% e 90%, respectivamente. Este é um teste semiquantitativo, em que os títulos abaixo de 1/40 têm pouca especificidade e aqueles acima de 1/80 são altamente sugestivos de artrite reumatóide. O anticorpo anti-estrato córneo de esôfago de rato tem apresentado sensibilidade e especificidade em torno de 46% e 97%, respectivamente. Este é um teste extremamente específico, motivo pelo qual não há razão em fazer a titulação dos soros positivos. Quanto ao ensaio de ELISA para anticorpos anti-CCP, uma análise global de oito estudos com pacientes europeus e norte-americanos

evidenciou sensibilidade de 78% e especificidade de 96%. Nesse mesmo estudo, o FR IgM apresentou sensibilidade de 74% e especificidade de 65%. Em vista da diferença no painel de epítomos apresentados em cada teste, não é infrequente que um determinado paciente apresente reatividade em apenas um ou em apenas dois dos três testes.

Uma vantagem adicional do sistema de anticorpos da filagrina-citrulina refere-se ao fato de que ocorrem precocemente no curso da doença, podendo até mesmo preceder a eclosão clínica da mesma. Um recente estudo populacional com amostras de doadores de sangue estocadas prospectivamente mostrou que anticorpos anti-CCP e FR-IgA, mas não FR-IgG ou FR-IgM, podem preceder a eclosão da artrite reumatóide por anos. Coerentemente, vários estudos têm demonstrado o valor preditivo positivo dos anticorpos do sistema da filagrina-citrulina superior ao do FR tradicional no diagnóstico de casos iniciais de artrite.

Assim, os anticorpos antiprofilagrina/filagrina e anti-CCP aparecem como um novo marcador imunológico sensível e específico para o diagnóstico da artrite reumatóide, especialmente útil para a abordagem das formas iniciais em que a doença não está plenamente desenvolvida.

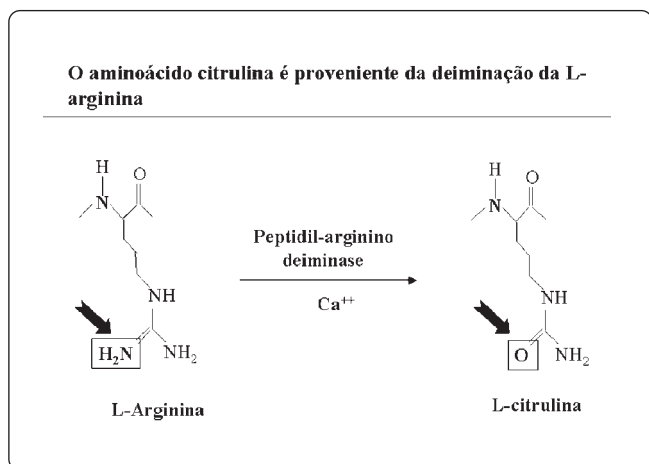


Figura 3 – Esquema diagramático da conversão de grupo imina para um grupo cetona acarretando conversão da arginina em citrulina. A enzima peptidil-arginina promove a reação em presença de cálcio.

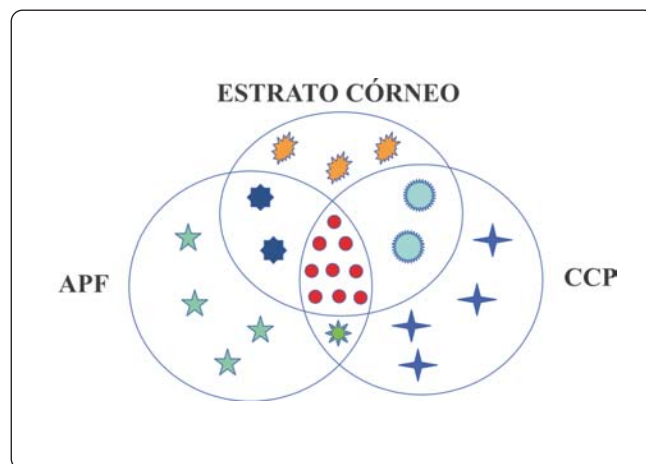


Figura 4 – Esquema diagramático evidenciando superposição parcial de epítomos citrulinados nos testes de imunofluorescência indireta em células da mucosa oral (APF), em esôfago de rato (anti-estrato córneo) e de ELISA (anti-CCP). O soro de pacientes reumatóides reconhecem uma diversidade de epítomos citrulinados. Alguns epítomos citrulinados relevantes aos soros reumatóides estão presentes nos três testes do sistema filagrina/citrulina. Outros epítomos encontram-se em apenas dois testes e, finalmente, alguns epítomos apresentam-se em apenas um dos testes.

Análise Quantitativa de Círculos Excisados pelo Rearranjo dos Genes do Receptor de Linfócitos T (TREC) no LES

CRISTIANE KAYSER

Dissertação apresentada à Unifesp em 2004, para obtenção do título de doutor em reumatologia
Orientador: Luis Eduardo Coelho Andrade

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que se caracteriza por uma série de alterações nos linfócitos T. O timo é o principal órgão responsável pelo desenvolvimento e maturação das células T. Recentemente um novo método foi descrito para quantificação da função tímica em sangue periférico. Trata-se da amplificação por PCR do TREC (círculos excisados pelo rearranjo do TCR), um marcador de emigrantes tímicos recentes, gerado durante o processo de rearranjo gênico dos receptores de células T no timo. A análise dos níveis de TREC em linfócitos periféricos poderá contribuir para o entendimento do papel do timo e dos linfócitos recém egressos do timo nas alterações imunológicas encontradas no LES. O objetivo desse estudo foi de quantificar os níveis de TREC em células linfomononucleares do sangue periférico de indivíduos com LES em atividade e comparação com indivíduos normais pareados conforme sexo e idade. Foram avaliados 32 pacientes com diagnóstico de LES há menos de 3 anos (critérios do Colégio Americano de Reumatologia-ACR) e 32 indivíduos sadios pareados para sexo e idade. A média de idade dos pacientes com LES foi de 26,7 anos (18 a 47 anos) e dos controles normais de 27,2 anos (18 a 50 anos). Após consentimento informado, todos os pacientes foram avaliados segundo um protocolo clínico padrão, compreendendo os domínios do SLEDAI. As dosagens de anticorpos anti-DNA e complemento sérico foram feitas por imunofluorescência indireta em *Crithidia luciliae* e imunohemólise radial, respectivamente. A quantificação dos níveis de sjTREC de DNA genômico em células linfomononucleares de sangue periférico foi feita pelo método de PCR quantitativo em tempo real (*Real time* PCR). Uma curva padrão foi construída para quantificação absoluta dos valores do produto amplificado para cada amostra. Para a construção da curva padrão foi utilizado um fragmento de 376bp da sequência do

sjTREC clonado no plasmídeo pCR II-TOPO. A concentração de TREC foi expressa em número de cópias de TREC por g de DNA. A média do SLEDAI nos 32 pacientes avaliados foi de 14,6, variando de 6 a 28. A manifestação clínica mais freqüente foi acometimento renal, encontrada em 23 dos 32 pacientes (71,9%), seguida por lesões cutâneas, encontradas em 10 (31,3%) pacientes. Os níveis de TREC nos pacientes com LES ($4,1 \pm 3,9 \times 10^4$ TRECs/mg DNA) foram significativamente menores do que nos controles normais ($8,9 \pm 7,9 \times 10^4$ TRECs/mg DNA) ($p = 0,004$). Os níveis de TREC nos controles normais apresentaram uma correlação inversa com a idade do indivíduo ($r = -0,41$; $p = 0,02$). Tal correlação não foi encontrada nos indivíduos com LES. Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre os níveis de TREC e as diversas manifestações clínicas e laboratoriais da doença. Embora não tenha havido correlação entre os níveis de TREC e o escore do SLEDAI, pacientes com SLEDAI ≥ 20 tenderam a apresentar níveis de TREC menores que os demais pacientes ($p = 0,08$). A proporção de linfócitos recém egressos do timo, representada pelos níveis de TREC, em sangue periférico de pacientes com LES em atividade apresentou-se diminuída em relação aos controles normais. Tal alteração vai ao encontro de inúmeros relatos da literatura sobre disfunção de células T no LES. A diminuição dos níveis de TREC pode dever-se a uma combinação de diversas anormalidades imunológicas, incluindo deficiência de produção de linfócitos T maduros pelo timo e aumento da taxa de proliferação periférica de células T. Independentemente da parcela de contribuição desses fatores, o presente achado de uma menor proporção de células recém egressas do timo no *pool* de linfócitos periféricos de pacientes com LES em atividade tem grande relevância *per se*, podendo ter implicações para uma melhor compreensão da fisiopatologia dessa enfermidade.

Frequência dos Alelos do HLA-B27 em Pacientes com Espondilite Anquilosante e Controles Sadios

ROSENEIDE APARECIDA CONDE

Dissertação apresentada à FCM/Unicamp em 2004, para obtenção do título de doutor em reumatologia
Orientador: Manoel Barros Bértolo

Até o momento, 25 alelos do HLA-B27 (HLA-B*2701-B*2724) foram identificados, e alguns desses alelos (B*2702, B*2704, B*2705 e B*2707) são claramente associados à espondilite anquilosante (EA). O alelo HLA-B27 mais comum na população normal e com espondilite anquilosante é o B*2705, seguido pelo B*2702, observado em populações caucasóides. Os alelos B*2704 e B*2707 são freqüentes em populações asiáticas e o alelo B*2703 em populações africanas. O presente estudo teve como objetivo identificar a frequência dos alelos do HLA-B27 numa população de pacientes com EA e comparar com uma população de indivíduos normais. O estudo foi conduzido em 108 pacientes classificados como EA, de acordo com o critério New York modificado, atendidos no ambulatório clínico da Unidade de Reumatologia, do Hospital das Clínicas, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), e 111 controles normais HLA-B27 positivos, recrutados a partir de doadores de órgãos e sangue sadios ou doadores de transplante de células primárias hematopoéticas atendidos no laboratório de Imunogenética de Transplante do Departamento de Patologia Clínica da Unicamp e do laboratório de Imunologia Molecular da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto. Os alelos do HLA-B27 foram tipificados no Laboratório de Reumatologia (Unicamp) utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase amplificando DNA hibridados com seqüências específicas de “primers” (PCR-SSP) de alta resolução HLA-B27 (B*2701-B*2721). O HLA-B*2705 foi o alelo predominante, observado em 90% dos pacientes e 80% dos controles, seguido pelo HLA-B*2702, presente em 8% dos

pacientes e 10% dos controles. O HLA-B*2713 foi encontrado em um paciente e um controle, ambos caucasóides; o HLA-B*2704 em um paciente japonês-brasileiro, e ausente na população-controle; os alelos HLA-B*2703 (6%) e HLA-B*2707 (3%) foram observados somente nos controles. Correlações estatísticas foram estabelecidas entre a presença dos alelos B*2703 e B*2707 e o grupo controle ($p=0.0086$), e entre os alelos B*2703 e afro-brasileiros ($p=0.028$); foi observada também uma associação estatística entre histórico familiar de EA e o alelo B*2702 ($p=0.035$) não descrita em outros estudos na literatura. Com base nestes resultados, pudemos concluir: os alelos B*2702, B*2704, B*2705 e B*2713 estão relacionados à EA nesta amostra da população brasileira, porém, em relação ao HLA-B*2713, é necessário mais relatos para confirmar a associação deste alelo com a doença; os alelos B*2703 e B*2707 estão associados de forma negativa com a EA na amostra da população estudada; o alelo B*2703 pode estar influenciando a frequência da EA na amostra da população controle estudada; a distribuição dos alelos HLA-B27 na casuística não diferiu da maioria das populações caucasóides com EA, onde o B*2705 e B*2702 são os alelos predominantes; os resultados demonstraram que a população estudada, composta de caucasóides e afro-brasileiros, apresentou um grande polimorfismo, comparada a estudos realizados em outros países da América, como no México, Venezuela e Colômbia; o estudo confirmou que diferentes origens genéticas e geográficas podem contribuir significativamente para diferenças na distribuição dos alelos HLA-B27 na população brasileira.

Oportunidades na Pesquisa Clínica

CRISTIANO A. F. ZERBINI

Livre docente pelo departamento de clínica médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP
Diretor do centro de pesquisa clínica do serviço de reumatologia do Hospital Heliópolis

Em anos recentes, a pesquisa clínica com novos fármacos tem se desenvolvido com rapidez no Brasil. Desde que as normas nacionais de regulamentação desse tipo de pesquisa (resoluções 196/ 96 e 251/ 97 do Conselho Nacional de Saúde) foram desenvolvidas, diversos Centros de Pesquisa Clínica (CPC) foram criados e com padrão de qualidade semelhante a seus pares no exterior. Ademais, diversos cursos de formação, especialização e aprimoramento surgiram com o objetivo de melhor capacitar os profissionais envolvidos nos diversos segmentos da pesquisa clínica.

Basicamente, a indústria farmacêutica desenvolve novas opções terapêuticas que precisam passar por diferentes fases de estudo, a fim de que possam ser aprovadas ou não para o uso clínico. Para a realização de um ensaio clínico não basta apenas o recrutamento aleatório de pacientes com determinada doença, mas sim que estes possuam características específicas que preencham os critérios de inclusão do estudo.

Antes de qualquer ação em relação ao estudo, um documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é redigido, em linguagem acessível, e analisado pelos pesquisadores, com o intuito de informar ao sujeito de pesquisa todo o procedimento do estudo, incluindo direitos e benefícios do paciente, riscos e eventos adversos, decorrentes ou não do tratamento, bem como a participação voluntária e a possibilidade de desistir do estudo, a qualquer momento, e continuar o tratamento habitual na instituição, sem prejuízo algum. O protocolo de estudo clínico, o TCLE e a brochura do investigador, contendo a revisão da literatura e os dados conhecidos sobre o fármaco em estudo, são enviados para análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a pesquisa será realizada. Uma vez aprovada pelo CEP, esta documentação é enviada para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) para análise complementar e liberação da importação do medicamento. Apenas após a aprovação dos órgãos federais, a pesquisa pode ser iniciada.

As maiores qualidades de CPC são sua obediência às normas do Conselho Nacional de Saúde e sua organização. A rapidez e eficiência para a obtenção de dados

consistentes, capacidade para arquivar as fichas clínicas (banco de dados) e armazenar a medicação do estudo, em local e condições ideais de preservação, corroboram para a manutenção do padrão de qualidade. Além disso, o acesso a grande número de sujeitos de pesquisa (casuística); excelente relacionamento e atendimento a estes pacientes (adesão ao tratamento), às instâncias éticas (CEP e CONEP) e à indústria farmacêutica financiadora da pesquisa asseguram o êxito do centro.

Para que este trabalho seja realizado com sucesso são necessários bons profissionais atuantes nas diferentes áreas da pesquisa. Estes profissionais são treinados de acordo com normas internacionais de qualidade em pesquisa clínica envolvendo seres humanos ("Good Clinical Practice" ou CGP e "International Conference Harmonization" ou ICH). Os procedimentos de cada centro de pesquisa (*modus operandi*) devem ser estabelecidos e descritos em um documento particular de cada centro, o Procedimento Operacional Padrão (POP).

A organização de um CPC é variável dependendo do número de protocolos em desenvolvimento, da disponibilidade das instalações e da área de interesse do corpo clínico. Nosso CPC em Reumatologia, Hospital Heliópolis, conta com 11 médicos investigadores, 2 coordenadores de estudo seniores, 2 coordenadores de estudo juniores, 1 secretária, 1 enfermeira, 1 biomédica, 1 auxiliar de enfermagem e 1 farmacêutica. Os recursos obtidos com a pesquisa clínica são investidos no hospital e no aperfeiçoamento contínuo dos profissionais. Existe, portanto, o que poderíamos chamar de um novo campo de atuação para os profissionais de saúde com novas oportunidades para obtenção de recursos econômicos e de aprimoramento profissional.

A Reumatologia, em especial, passa por uma época extremamente fértil de novos fármacos e novos conceitos terapêuticos. O desenvolvimento de medicamentos biológicos para tratamento de várias enfermidades, até pouco tempo difíceis de controlar (artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, vasculites), assim como novos horizontes na terapêutica da osteoporose vêm criando oportunidades para a pesquisa clínica que merecem a atenção e a possibilidade de especialização de todos os colegas reumatologistas.

TOP 10

Prevalência e fatores correlatos à aterosclerose acelerada no lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus

Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. N Eng J Med 2003; 349: 2399-406.

Os autores avaliaram a prevalência de placas de aterosclerose e a presença de espessamento médio-intimal em artérias carótidas de 197 pacientes com LES e em 197 controles, por meio do ultra-som de carótidas. Também foram estudados fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), marcadores sorológicos, mediadores inflamatórios e tratamento em ambos os grupos. Os grupos foram semelhantes quanto à média de idade, sexo, cor e número de fatores de risco para DAC. A prevalência de placas de carótidas foi de 37,1% em pacientes com LES e de 15,2% em controles, $p < 0,001$. Idade mais avançada, tempo de diagnóstico de LES (OR = 4,8; IC 95% 2,6-8,9) e maiores níveis de colesterol total foram associados de forma independente à presença de placas em carótidas. O maior índice de dano e menor frequência de anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/Ro e de anti-SSB/La também se associou a maior chance de placa em carótidas. Não houve diferença quanto à presença de anticorpos antifosfolípidos, anti-DNA nativo e lipoproteína A. Entre os pacientes com lúpus, a presença de placa em carótidas se associou ao maior tempo de doença, maior índice de dano, menor uso de ciclofosfamida e ausência de anti-Sm. Indivíduos do grupo controle apresentaram maior espessamento médio-intimal em relação a pacientes com LES (?). Os autores concluem que o LES está associado a maior prevalência de aterosclerose em carótidas, principalmente em pacientes mais jovens.

Terapias sequenciais na nefrite lúpica proliferativa

Sequential therapies for proliferative lupus nephritis

Contreras G, Pardo V, Leclercq V et al. N Eng J Med 2004;350:971-80.

O tratamento de manutenção da nefrite lúpica proliferativa após a indução da remissão com ciclofosfamida foi

o objetivo desse estudo. Foram incluídos 59 pacientes com nefrite lúpica classificada pelo tipo histológico (OMS) – 12 (classe III); 46 (classe IV) e 1 (classe Vb). Inicialmente, todos os pacientes receberam corticosteróides e pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida (0,5 a 1g/ m² de superfície corpórea), de forma mensal, até no máximo sete meses. A seguir, os pacientes foram distribuídos para três tipos de tratamento de manutenção, de forma randômica: I- ciclofosfamida em pulsoterapia endovenosa a cada três meses; II- azatioprina (1-3mg/ kg/ dia) e III-micofenolato mofetil (0,5-3g/ dia), durante 12 a 36 meses. Os autores consideraram a insuficiência renal terminal ou óbito (frequência de eventos) como principais desfechos do trabalho, durante 72 meses de acompanhamento. Os grupos II e III tiveram menor frequência de eventos, em relação ao grupo da ciclofosfamida ($p = 0,05$ e $p = 0,009$; respectivamente). O grupo III apresentou menor frequência de recidivas, em relação ao grupo da ciclofosfamida ($p = 0,02$). A incidência de amenorréia, hospitalizações, infecções, náuseas e vômitos foi menor nos grupos do micofenolato mofetil e da azatioprina do que no grupo da ciclofosfamida. Os autores concluíram que o tratamento inicial da nefrite lúpica proliferativa com pulsoterapia com ciclofosfamida por curto período, seguida por terapia de manutenção com micofenolato mofetil ou azatioprina parece ser mais eficaz e mais seguro do que o uso prolongado de ciclofosfamida em pulsoterapia endovenosa.

Infliximabe na artrite reumatóide (AR) precoce ativa

Infliximab in active early rheumatoid arthritis

Breedveld FC, Emery P, Keystone E et al. Ann Rheum Dis 2004; 63:149-55.

Os autores realizaram subanálises em pacientes participantes do estudo ATTRACT para avaliar o impacto do uso de infliximabe associado ao metotrexate (MTX) na progressão do dano estrutural na AR precoce. No estudo ATTRACT, foram recrutados 428 pacientes com AR em atividade, apesar do uso semanal de MTX (dose de no mínimo 12,5 mg). Esses pacientes foram alocados para receberem MTX + placebo ou MTX + infliximabe (3mg/kg

ou 10mg/kg, a cada 4 ou 8 semanas para ambas as doses), durante 102 semanas. Dos 428 pacientes, 82 (19%) preencheram os critérios de AR precoce – doença com duração inferior a três anos. O dano estrutural foi avaliado pelo escore de Van der Heijde-Sharp modificado em ambos os grupos, da semana 0 a 102 (inicial-final). Os escores de erosão e de diminuição do espaço articular diminuíram de forma significativa nos dois grupos tratados com MTX e infliximabe em relação ao grupo tratado apenas com MTX e placebo. A progressão de dano radiológico foi 3 vezes maior no grupo que utilizou MTX e placebo, em relação aos grupos que utilizaram infliximabe. Os autores concluem que o uso de infliximabe associado ao MTX retardou a progressão do dano articular em pacientes com AR precoce durante os dois anos de tratamento. Assim, a intervenção precoce com infliximabe poderia beneficiar pacientes com AR em atividade, apesar do uso de MTX.

Ecocardiograma e provas de função pulmonar como testes de triagem para hipertensão arterial pulmonar (HAP) na esclerose sistêmica

Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

Mukerjee D, St. George D, Knight C et al. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:461-66.

Os autores realizaram estudo prospectivo para avaliar os parâmetros do ecocardiograma e da difusão de gás carbônico (DLCO), em comparação com o cateterismo cardíaco para diferenciar os pacientes com e sem HAP associada à esclerose sistêmica. Foram avaliados 137 pacientes – 52 com e 85 sem fibrose pulmonar. Os participantes foram submetidos ao ecocardiograma e ao teste de DLCO nos primeiros três meses após o cateterismo cardíaco. O estudo invasivo revelou HAP em 99 pacientes e excluiu em 38. O ecocardiograma com estimativa do gradiente tricúspide mostrou uma correlação moderadamente positiva ($r^2 = 0,44$; $p < 0,005$) com pressão pulmonar média e com o gradiente tricúspide determinado de forma invasiva. A DLCO apresentou correlação fraca ($r^2 = 0,09$; $p = 0,006$) com a pressão arterial pulmonar média. No final, 97% dos pacientes com gradiente tricúspide maior do que 45 mmHg pelo ecocardiograma

apresentaram HAP ao cateterismo. Entretanto, não foi possível determinar nenhum limiar que pudesse excluir HAP com segurança, nos dois testes de triagem. Os autores concluíram que os testes não invasivos utilizados na prática diária são adequados para o diagnóstico de HAP avançada, visto que o limiar para detectar alterações é elevado (gradiente tricúspide maior do que 45 mmHg e DLCO menor do que 55%); no entanto, não são capazes de excluí-la em casos de alta probabilidade pré-teste.

Estudo duplo-cego, randômico, multicêntrico e com grupos paralelos para avaliar a efetividade e a tolerância do hialuronan intra-articular na osteoartrite do joelho.

A double-blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee

Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. *J Rheumatol* 2004; 31:775-82.

Foi investigada a eficácia e a tolerabilidade de cinco infiltrações semanais de hialuronan (HA, 25 mg ou 2,5 ml) em pacientes com artrose (OA) de joelho sintomática (leve a moderada), por meio de ensaio clínico multicêntrico (17 centros), duplo-cego, randômico, controlado com placebo e com grupos paralelos, durante 18 semanas. Nas primeiras cinco semanas, os pacientes foram submetidos a infiltrações semanais de placebo ou HA e foram seguidos nas 13 semanas seguintes. Foi utilizado o *Western Ontario MacMaster* (WOMAC) como instrumento de avaliação nas semanas 6, 10, 14 e 18. Dos 240 pacientes randomizados no estudo, 223 completaram o estudo. Ambos os grupos foram homogêneos quanto aos dados demográficos, ao histórico de OA e quanto a tratamentos prévios. Após as infiltrações, os escores de dor e rigidez pelo WOMAC foram significativamente menores no grupo tratado com HA (da 6.^a a 18.^a semana, $p < 0,05$). Houve uma tendência de melhora na subescala funcional do WOMAC no grupo tratado com HA ($p = 0,064$). Os pacientes tiveram boa tolerabilidade ao HA, não havendo relato de eventos adversos sérios com relação causal com o medicamento em estudo. Os autores concluíram que o HA foi mais eficaz que solução salina na OA de joelhos de leve a moderada, no período de 13 semanas após as infiltrações.

Contribuição genética e ambiental para lombalgia em idosos: estudo de 2.108 gêmeos dinamarqueses com mais de 70 anos

Genetic and enviromental contributions to back pain in old age: a study of 2,108 danish twins aged 70 and older.

Hartvigsen J, Christensen K, Frederiksen H, Pedersen HC. Spine 2004;29:897-901.

Trata-se de um estudo populacional, longitudinal, para avaliar a contribuição de fatores genéticos e ambientais na lombalgia em indivíduos idosos. Os dados do estudo foram extraídos a partir de um coorte nacional de gêmeos idosos (idade maior do que 70 anos) ocorrido em 1995, 1997, 1999 e 2001. Não foram observadas diferenças significativas entre gêmeos monozigóticos ou dizigóticos para ambos os sexos quanto à lombalgia. Osteoporose, doença articular degenerativa e história de protrusão discal foram identificados como os principais fatores de risco para lombalgia. Efeito genético adicional foi capaz de explicar um quarto da susceptibilidade de desenvolver lombalgia em homens e nenhuma susceptibilidade em mulheres. A influência de fatores ambientais foi correlacionada à lombalgia em 75% dos homens e 100% das mulheres. Os autores concluem que a influência de fatores genéticos adicionais foi modesta em ambos os sexos e a presença de osteoporose, doença articular degenerativa e prolapso discal lombar prévio foram fortemente associados à lombalgia, mesmo após ajustes para os fatores genéticos.

Efeito da simvastatina na reabsorção óssea e na densidade mineral óssea (DMO) em ensaio clínico controlado e randomizado de um ano em mulheres na pós menopausa com osteopenia

Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women.

Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P et al. J Bone Miner Res 2004;19:737-44.

Foi realizado ensaio clínico duplo-cego, controlado e randômico, em 82 mulheres na pós menopausa com diagnóstico de osteopenia densitométrica, para receberem simvastatina 40mg/ dia ou placebo, durante 12 meses de seguimento. Foram avaliados a densidade óssea, nível sérico do PTH e marcadores bioquímicos da remodelação óssea antes da inclusão e após 1 ano de tratamento (semana 52), bem como na 26.^a semana (semana 78) após a

suspensão da droga. Ambos os grupos receberam suplementos de cálcio. Setenta e oito mulheres completaram o estudo. No grupo que recebeu a simvastatina, houve redução significativa nos níveis plasmáticos de colesterol total (-27% versus +1%, $p < 0,001$) e de LDL colesterol (-43% versus +1%, $p < 0,001$). Após a suspensão do tratamento, os níveis de colesterol total e de LDL colesterol retornaram aos níveis basais, sem diferença em relação ao grupo placebo. Entretanto, os níveis de PTH e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo não diferiram entre os grupos simvastatina e placebo nas semanas 52 e 78. Em relação ao placebo, a simvastatina não causou modificação na densidade óssea da coluna lombar, fêmur ou corpo total nas semanas 52 e 78. Todavia, houve aumento significativo da densidade óssea do antebraço no grupo que recebeu simvastatina. Não houve correlação entre mudança dos níveis de colesterol e alterações da densidade óssea em nenhum dos sítios. Os autores concluem que esses resultados não demonstram benefício do uso de simvastatina sobre a massa óssea.

Estudo familiar na fibromialgia

Family study of fibromyalgia

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Arthritis Rheum 2004;50:944-52.

A dor e a coexistência de fibromialgia e transtornos afetivos (depressão maior ou transtorno bipolar) foi estudada em familiares de pacientes com diagnóstico de fibromialgia a fim de melhor esclarecer o papel da agregação familiar no contexto da doença. Pacientes provenientes de dois serviços de reumatologia com diagnóstico de fibromialgia (ACR, 1991) e artrite reumatóide (ACR, 1987), sem critérios clínicos para fibromialgia, foram recrutados. Os pacientes tinham idade entre 44 e 55 anos e apresentavam pelo menos um parente de primeiro grau com idade acima de 18 anos e disponibilidade para entrevista e exame físico. Todos os participantes foram submetidos ao exame de pontos dolorosos com dolorímetro e à entrevista estruturada. Os parentes entrevistados foram questionados quanto aos familiares de primeiro grau ausentes por meio de entrevista familiar estruturada. Setenta e oito pacientes com fibromialgia e 533 parentes e 40 pacientes com artrite reumatóide e 272 parentes foram avaliados. O risco de um parente de paciente com fibromialgia desenvolver essa mesma doença foi 8,5 vezes maior do que a chance de parentes de pacientes com artrite reumatóide. O número de pontos dolorosos foi significativamente maior em

familiares de pacientes com fibromialgia e o escore miálgico foi menor nesses mesmos indivíduos do que em familiares dos pacientes com artrite reumatóide. A fibromialgia também se associou aos transtornos afetivos. O risco de um familiar de paciente com fibromialgia apresentar transtornos afetivos foi 1,8 vezes maior do que em familiares de pacientes com artrite reumatóide. Assim, esses achados corroboram a possibilidade da participação de fatores genéticos na etiopatogênese da fibromialgia, na maior sensibilidade à dor e dos transtornos da afetividade.

Fatores preditores de mortalidade na granulomatose de Wegener (GW): análise de sobrevida em 93 pacientes

Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis base don 93 patients

Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. *Arthritis Rheum* 2004 15;51:83-91.

Noventa e três pacientes com GW (média de idade de 52 anos, proporção masculino/ feminino de 1,7) foram avaliados retrospectivamente. Todos os pacientes haviam recebido drogas citotóxicas. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 4,5 anos; 25 pacientes (27%) foram a óbito. O pior prognóstico foi associado à creatinina sérica maior do que 160 mmol/l ($p < 0,001$); idade acima de 52 anos ($p < 0,002$); ausência de envolvimento otorrinolaringológico ($p < 0,001$) e hemoglobina menor ou igual a 11,8 g/ dL ($p = 0,002$). Na análise multivariada, a idade acima de 52 anos foi o fator de risco independente de mau prognóstico (razão de risco = 3,4), enquanto que a presença de envolvimento otorrinolaringológico se associou a uma

maior sobrevida (razão de risco = 0,31). Os autores concluem que os principais fatores de mau prognóstico na GW são a ausência de envolvimento otorrinolaringológico e idade avançada. Esses achados sugerem que o prognóstico na GW pode estar associado a um desequilíbrio entre o processo granulomatoso e vasculítico.

Exercícios para prevenir e tratar osteoporose em mulheres pós-menopausa

Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.

Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. In: *The Cochrane Library*, 2003.

Os autores fizeram uma revisão sistemática sobre a efetividade dos exercícios físicos na prevenção da perda óssea e fraturas em mulheres na pós-menopausa. Dezoito estudos – controlados e randômicos – foram incluídos. A média das diferenças ponderadas percentual (*weighted mean difference, WMD*) entre a avaliação inicial e final foi calculada. Exercícios aeróbios e de fortalecimento muscular combinados foram efetivos em aumentar a massa óssea na coluna [WMD = 1,79; IC 95% 0,58-3,01]. Os resultados analisados mostraram que a caminhada foi efetiva para aumentar a densidade óssea tanto na coluna [WMD = 1,31; IC 95% 0,03-2,65] como no quadril [WMD = 0,92; IC 95% 0,21-1,64]. Exercícios aeróbios foram efetivos para aumentar a massa óssea no antebraço [WMD = 1,22; IC 95% 0,71-1,74]. Apesar da baixa qualidade metodológica dos estudos, os autores concluíram que exercícios aeróbios e de fortalecimento muscular são efetivos em aumentar a massa óssea em coluna de mulheres na pós-menopausa e que a caminhada é efetiva no quadril.

GRUPASP: Cinco anos de vida e evolução

O GRUPASP – Grupo de Pacientes Artríticos de São Paulo – desde a sua fundação em 1999, durante a XV Jornada Paulista de Reumatologia, tem reunido número crescente de associados e de serviços prestados aos pacientes com doenças reumáticas. Na primeira reunião estavam presentes apenas 35 participantes. Atualmente, conta

com a participação ativa de 761 pacientes associados em todas as atividades do Grupo.

É uma entidade filantrópica com personalidade jurídica de direito privado, sem fins lucrativos e inspirada na congênere norte-americana *Arthritis Foundation* e no GRUPARJ – Grupo de pacientes Artríticos do Rio de Janeiro. A sede do GRUPASP está situada no Centro de reabilitação do Lar Escola São Francisco (LESF) e o atendimento aos pacientes ocorre no setor de triagem da disciplina de

reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

O trabalho do grupo é realizado de três maneiras principais. Informação e orientação, com o objetivo de transferir conhecimento e conscientizar o paciente sobre a sua doença; assistência individual e em grupos educacionais e apoio ao paciente para reconstruir sua auto-estima, melhorar os aspectos emocionais e minimizar a discriminação familiar e social.

Em 2002 foram realizados 189 atendimentos para diagnóstico de doenças reumáticas e 43 encaminhamentos para especialistas na rede pública de saúde. Além disso, a instituição conseguiu realizar, por meio do apoio de hospitais da rede pública, 17 cirurgias – artroplastia e correção de deformidades articulares. Em 2003, foram realizadas 174 consultas para diagnóstico, 65 encaminhamentos para serviços de reumatologia e 11 cirurgias. Nesse mesmo ano foi realizado o primeiro Congresso Nacional de Pacientes Reumáticos que contou com mais de 700 participantes e vários profissionais de saúde de destaque na reumatologia e ortopedia.

No Lar Escola São Francisco, realizam-se palestras semanais com profissionais de saúde e atendimentos de apoio individual. No ano passado, foram inaugurados núcleos de palestras na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no Hospital das Clínicas. Infelizmente, este último não teve continuidade em 2004.

Atualmente o grupo conta com uma assistente social, uma psicóloga, duas coordenadoras e uma assistente administrativa. A assistente social presta assessoria e fornece orientações sobre benefícios, como passe livre em transportes urbanos, seguridade social – INSS –, aquisição de medicamentos de alto custo, entre outras. Realiza ainda a conscientização e valorização da pessoa humana, bem como o acompanhamento de pacientes nas consultas médicas. A psicóloga desenvolve papel psico-profilático e enfatiza a conscientização do estado emocional dos pacientes, por meio de consultas e orientações individuais ou em grupo. Assim, a abordagem procura ser global e multidisciplinar, pois o binômio saúde-doença está intimamente relacionado à psico-neuro-imunologia das doenças reumáticas. As duas coordenadoras exercem função de planejamento e divulgam o grupo em eventos médicos, feiras e fóruns. Realizam contatos com hospitais e secretaria de saúde, com objetivo de ampliar atendimentos. Promovem ainda eventos culturais e atividades artesanais que são desenvolvidas pelo próprios pacientes, contribuindo assim para melhoria das condições de saúde no âmbito social.

A informação e a conscientização ainda são as melhores armas para o resgate da dignidade humana e este é o nosso caminho.

E-mail: grupasp@ig.com.br

Capa: *Tem Cabeça, Mãos, Pés e Coração*, 1930 (fundo). *Uns Atrás dos Outros!* 1940 (detalhe), **PAUL KLEE**. Nasceu em 18 de dezembro de 1879, em Münchenbuchsee, perto de Berna, na Suíça, filho de mãe suíça e pai alemão. Nos primeiros 15 anos de atividade, dedicou-se quase que exclusivamente ao desenho. Nas ilustrações que realizou, entre 1911 e 1912, para o romance *Cândido ou o Otimismo*, de Voltaire, o artista conseguiu concretizar uma concepção modernista do desenho, papel dominante exercido por sua obra. Em 1911, inicia a preparação de um catálogo para registrar seus trabalhos, em especial os desenhos dirigidos às crianças. Nessa época, conheceu as pessoas que viriam a marcar de modo decisivo sua biografia, como August Macke, Wassily Kandinsky, Robert Delaunay, Hans Arp, Franz Marc e Herwarth Walden. Em 1919, o artista desenvolveu um método pessoal de copiar desenhos a lápis, tinta ou aquarela em folhas policromadas (desenhos aquarelados com tinta a óleo). Em 1920, foi chamado por Walter Gropius para lecionar na Bauhaus, em Weimar, onde a arte era voltada para a compreensão real da gestalt. A quebra da Bolsa de Nova York e a crise política alemã, em 1929, afetam de modo decisivo sua vida e obra. Em 1931, rompeu o contrato com a Bauhaus e se transferiu para a Academia Estadual de Arte, em Düsseldorf. Os novos detentores do poder coibiram a comercialização da arte moderna, forçando inúmeros artistas e galeristas a emigrarem. Os nazistas invadem sua residência. Nesse mesmo ano é exilado na Suíça. No outono de 1935, adoeceu gravemente de esclerodermia, que comprometeu seu trabalho completamente até 1936. Teve início, então, sua última e mais intensa fase de criação, durante a qual, apesar das seqüelas da doença, o pintor aumentou progressivamente o número de peças que produzia. Em 1937, ele gerou 264 novas obras; em 1938, esse número chegou a 489 e em 1939, foram 1.253. Klee encontrou um estilo tardio de desenho composto por elementos formais lineares (*Mutter und Kind*), nos quais o principal tema era a representação de anjos (*Engel-Darstellungen*). Tentou exprimir, por meio de desenhos e pinturas, as dificuldades que tinha para lidar com a doença, como a disfagia e a dificuldade para manusear os objetos. Nessa época, os próprios nazistas organizaram uma exposição com as obras de Klee, conhecida como a Arte Degenerada ou a “Arte do Psicopata”. A partir dessa data mais de 100 obras do artista são apreendidas de vários museus alemães por serem consideradas ‘degeneradas’. Morreu em 7 de janeiro de 1940, submetido a tratamento médico em Muralto-Locarno. No Brasil, mais de 50 obras suas ocuparam duas edições da Biental Internacional de São Paulo: a II, de 1953 (época da Fundação da SPR), e a XXIII, ocorrida em 1996.



X Encontro de Reumatologia Avançada

27 a 29 de maio de 2004 – Maksoud Plaza – São Paulo SP

PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA

QUINTA, 27 DE MAIO

20:00 às 20:15	Cerimônia de Abertura Manoel Barros Bertolo – <i>Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia</i> Daniel Feldman (EPM/Unifesp)
20:15 às 21:00	Conferência Nacional: Ética em Pesquisa em Seres Humanos Presidente: Caio Moreira – <i>Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia</i> Conferencista: William Saad Hossne – <i>Presidente da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</i>
21:00	Coquetel de Abertura

SEXTA, 28 DE MAIO

08:30 às 09:30	Conferência Nacional: Hiperuricemia e Doenças Cardiovasculares Presidente: Adil Muhib Samara (FCM/Unicamp) Conferencista: Marilda Mazzali (FCM/Unicamp)
09:30 às 10:00	Intervalo
10:00 às 12:00	Mesa-redonda: Elo entre Aterosclerose e Doenças Reumáticas Presidente: Fernando Neubarth – <i>Presidente da Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul (RS)</i> Moderador: Emília Inoue Sato (EPM/Unifesp)
10:00 às 10:30	Efeito da Atorvastatina na Artrite Experimental Suzana Beatriz Veríssimo Mello (HC/FMUSP)
10:30 às 11:00	Auto-Anticorpos anti LDL Oxidada na Artrite Reumatóide Cristóvão Luis Pitangueira Manguiera (HC/FMUSP)
11:00 às 11:30	A Interface entre Osteoporose e Aterosclerose Marcelo Pinheiro (EPM/Unifesp)
11:30 às 11:45	Comentários do Moderador
11:45 às 12:00	Debates
12:00 às 13:00	Simpósio Satélite Schering-Plough
14:00 às 16:00	Mesa-redonda: Avanços Diagnósticos Presidente: Rozana Ciconelli (EPM/Unifesp) Moderador: Luiz Carlos Latorre (Hospital Heliópolis, SP)
14:00 às 14:30	Métodos de Neuroimagem Aplicados ao LES Neuropsiquiátrico Simone Appenzeler (FCM/Unicamp)
14:30 às 15:00	Anticorpos Linfocitotóxicos para o Diagnóstico de LES Neuropsiquiátrico Paulo Louzada Jr. (HC/FMUSP Ribeirão Preto)
15:00 às 15:30	Proporção de Células T Recém-Emigrantes do Timo no LES Cristiane Kayser (EPM/Unifesp)
15:30 às 16:00	Anti-CCP na Artrite Reumatóide Iêda M. M. Laurindo (HC/FMUSP)
16:00 às 16:30	Epítomos Citrulinados na Artrite Reumatóide – Implicações Diagnósticas e Fisiopatológicas Luís Eduardo Coelho Andrade (EPM/Unifesp)
16:30 às 16:45	Comentários do Moderador
16:45 às 17:00	Debates
17:00 às 17:30	Intervalo

17:30 às 18:30	Conferência Nacional: Papel do TNF-α na Artrite Reumatóide e em outras Doenças Reumáticas Presidente: William H. Chahade (HSPE/SP) Conferencista: Iêda M. M. Laurindo (HC/FMUSP)
18:30 às 19:30	Simpósio Satélite Wyeth
19:30	Confraternização

SÁBADO, 29 DE MAIO

08:30 às 09:30	Conferência Internacional: Controle Transcricional no Desenvolvimento e nas Doenças da Cartilagem Presidente: Ibsen Bellini Coimbra (FCM/Unicamp) Conferencista: David G. Stokes (Thomas Jefferson University, EUA)
09:30 às 10:00	Intervalo
10:00 às 12:00	Mesa-redonda: Novos Paradigmas Fisiopatológicos Presidente: Blanca Elena R. G. Bica (FMUFRJ) Moderador: Cláudia G. Schainberg (HC/FMUSP)
10:00 às 10:20	Padrão de Citocinas na ARJ Ana Paula Navarrete Lotito (HC/FMUSP)
10:20 às 10:40	Efeito do Soro de Pacientes com ARJ na Cultura Primária de Osteoblastos Humanos Rosa M. Pereira (HC/FMUSP)
10:40 às 11:00	Modelo Experimental de Sinovite – Estudo Morfológico e Imunoistoquímico Natalino Hajime Yoshinari (HC/FMUSP)
11:00 às 11:20	Ação de AINE na Inibição de NF-κB Antônio Condino Neto (FCM/Unicamp)
11:20 às 11:40	Efeito do Tratamento Crônico com Inibidor de Óxido Nítrico na Mobilização Leucocitária Suzana Beatriz Veríssimo Mello (HC/FMUSP)
11:40 às 12:00	Comentários do Moderador e Debates
12:00 às 13:00	Simpósio Satélite Abbott
14:00 às 15:00	Conferência Internacional: Envelhecimento Celular e Osteoartrite Presidente: Eloisa Bonfá (HC/FMUSP) Conferencista: David G. Stokes (Thomas Jefferson University, EUA)
15:00 às 15:30	Intervalo
15:30 às 17:30	Mesa-redonda: Polimorfismo dos Genes e Doenças Reumáticas Presidente: Rina Neubarth Giorgi (HSPE/SP) Moderador: Geraldo da R. Castelar Pinheiro (FMUERJ)
15:30 às 15:50	Frequência e Importância dos Alelos do HLA-B27 em Espondiloartropatias Roseneide Conde (FCM/Unicamp)
15:50 às 16:10	Polimorfismo de Genes de Citocinas na AR Eduardo A. Donadi (HC/FMUSP Ribeirão Preto)
16:10 às 16:30	Distribuição dos Alelos HLA-DR em Pacientes com Poliartrite Nodosa Alzirton Lira Freire (FCM/Unicamp)
16:30 às 16:50	Estudo dos Alelos B-27 e seus Subtipos na Espondilite Anquilosante e Possíveis Correlações Clínicas Cleide Belleza Uehara (HC/FMUSP)
16:50 às 17:10	Considerações em Relação ao Uso Futuro do Estudo de Polimorfismo nas Espondiloartropatias Soronegativas Percival D. Sampaio-Barros (FCM/Unicamp)
17:10 às 17:30	Comentários do Moderador e Debates
17:30	Encerramento

Vídeo Cápsula Endoscópica: Um Novo Método Diagnóstico

MORTON SCHEINBERG

Médico clínico. Pesquisador em Reumatologia e Imunologia do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.
PhD-Boston University. Livre Docente pela USP

RICARDO LEITE GANC

Responsável pelo Serviço de Cápsula Endoscópica do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.
Médico assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
Fellow of the College of Physicians and Surgeons of Ontario-Canadá

A prática reumatológica tem se ligado à gastroenterologia por várias situações clínicas. O aparecimento de manifestações dispépticas associadas ao uso freqüente de anti-inflamatórios não seletivos é a mais comum delas, assim como as úlceras ou hemorragias gastroduodenais. Por meio de diversos estudos prospectivos, demonstrou-se redução significativa da injúria tissular do trato gastrointestinal superior em pacientes usuários de anti-inflamatórios seletivos cox-2. Diversas pesquisas demonstraram efeitos deletérios – ulcerações e sufusões hemorrágicas – dos inibidores da cox-1 também no intestino delgado. No entanto, devido às dificuldades de se estudar a mucosa do intestino delgado, até pouco tempo, era difícil determinar a real freqüência dessas lesões em usuários dessa classe terapêutica.

O desenvolvimento da vídeo-cápsula endoscópica (CE), por cientistas israelenses, permitiu o uso de um novo método diagnóstico para o estudo da mucosa do intestino delgado. A CE possui 2,6 cm de comprimento e funciona com uma câmara fotográfica, 6 fontes de luz, duas

baterias e um radiotransmissor. Após a ingestão da CE, duas fotos são registradas a cada segundo, durante sete horas de funcionamento da bateria. Nesse período, o paciente mantém sua rotina normal. O procedimento é bem tolerado e tem poucas contra-indicações. Em 2001, foi aprovado pelo FDA e comunidade européia para o uso clínico. As úlceras da mucosa do intestino delgado, provocados por AINH, são bastante freqüentes na prática clínica (Figura 1) e podem ser diagnosticadas por esse procedimento (Figura 2). Em recente estudo multicêntrico, a CE foi capaz de demonstrar incidência 9 vezes menor de lesões da mucosa intestinal em usuários de AINH inibidores seletivos da cox-2 (celecoxibe), quando comparados aos não seletivos (naproxeno associado ao omeprazol) e ao grupo placebo. Em conclusão, a CE é um novo recurso diagnóstico que os reumatologistas podem utilizar para avaliar e monitorizar as queixas gastrointestinais dos pacientes que usam AINH.

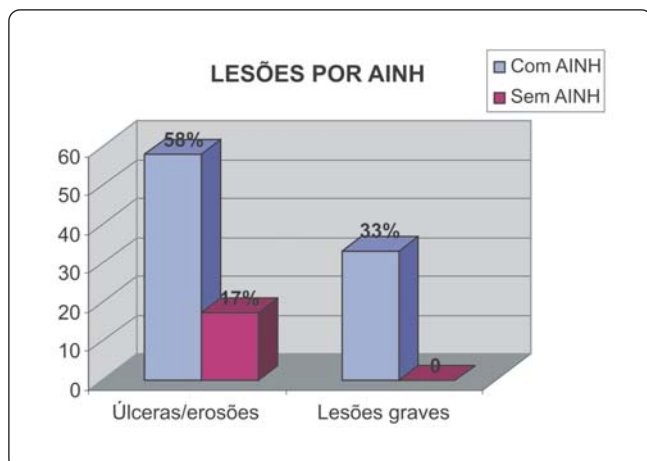


Figura 1 – Fonte: Graham DY, 2003.



Figura 2 – Úlcera jejunal por AINH visualizada pela CE.

Desde 1968, a Associação Médica Americana (AMA) realiza atividades de educação médica continuada em suas publicações, proporcionando créditos, por meio de atividades de estudo, e certificado de atualização – *Physician's Recognition Award* (PRA) – aos participantes, ao final do ano, de acordo com a sua pontuação. A leitura semanal por duas horas de resumo dos artigos (100 horas/ano) é considerada um método eficaz de reciclagem, facilitada via internet.

O novo site da SPR oferece atualização semanal e almeja propiciar esse tipo de reciclagem aos reumatologistas. Por exemplo, você imaginaria que o ferro desempenha papel importante na patogênese da gota? Que mulheres com AR eventualmente tentam o suicídio? O nosso objetivo, a médio prazo, é oferecer e realizar cursos pelo próprio site. Para isso, vamos adquirir ferramentas técnicas adequadas, que simulam uma sala de aula, permitindo diálogo entre alunos e professores. Atualmente, nem mesmo a AMA possui um serviço similar.

DESTAQUES DO SITE:

■ Fórum de Debates ON-LINE

As atividades mensais do Fórum de Debates são transmitidas em tempo real no site da SPR. Assim, os reumatologistas de outras cidades, que não puderem comparecer às discussões, poderão saber tudo o que aconteceu na discussão. O último fórum disponibilizou oito novos resumos.

■ Revista *Arthritis & Rheumatism*

A edição de abril ainda não chegou para os assinantes, mas os colegas da SPR já podem consultar o seu índice, contendo 52 artigos publicados. Destes, a revista elencou os três mais importantes: *Gene da susceptibilidade a AR*; *Exercícios para controle da osteoporose na AR*; *Baixas doses de aspirina na arterite de células gigantes* (que mereceram um editorial e resumos em português). A SPR está negociando com a indústria farmacêutica o financiamento do *fulltext* para o reumatologista sócio da SPR que solicitá-lo.

■ Revista *Paulista de Reumatologia*

Todos os números anteriores da *Revista Paulista de Reumatologia* encontram-se disponíveis ON-LINE, em formato pdf (aplicativo Adobe/Acrobat).

■ Pesquisa ON-LINE

Em breve o site contará com um sistema de busca, que tornará os temas mais fáceis de serem encontrados. Outros destaques:

1. Em Consensos do American College of Rheumatology (ACR): escala de medida do impacto dos aspectos físicos e emocionais dos reumatismos (AIMS-1 e AIMS-2), sobre os pacientes com doenças reumáticas.
2. Além de José Knoplich e Roberto E. Heymann, juntou-se à equipe da *homepage* da SPR o prof. dr. Morton Scheimberg.
3. A atualização das pesquisas paulistas traz o artigo publicado pela disciplina de reumatologia da Unifesp/EPM, que mostra a facilidade para validar questionários em pacientes com doenças reumáticas.
4. Conheça as atividades do Grupasp em varias cidades paulistas. A entidade presta informações e auxilia os pacientes a conseguirem medicamentos de alto custo.

Se você ainda não está recebendo o *Boletim Informativo quinzenal*, entre no site <http://www.reumatologiasp.com.br> e envie o seu e-mail para a secretaria da SPR.



III JORNADA DE REUMATOLOGIA DE ARAÇATUBA

Evento realizado na Casa do Médico da Associação Paulista de Medicina, Seção Regional de Araçatuba, nos dias 2 e 3 de abril de 2004, e organizado pelo dr. Paulo de Tarso Nora Verdi e dr. José Marques Filho, contou com a participação do dr. Manoel Barros Bértolo na seção de abertura do evento, três palestrantes e 60 médicos – reumatologistas e clínicos das cidades de Araçatuba, São José do Rio Preto, Votuporanga, Presidente Prudente, Ourinhos e Marília. O dr. Luís Eduardo C. Andrade (Unifesp/EPM) versou sobre a “Atualização em Auto-Anticorpos na Prática Reumatológica”. A palestra da dra. Maria Helena Kiss (FMUSP) abordou o tema “Estreptococos e as Doenças Reumáticas” e o dr. Marcos Renato de Assis (CERME/HC-USPRP) destacou a “Reabilitação em Reumatologia. Órteses e Próteses. Fisiologia do Exercício e sua Prescrição”. Os comentários pós-jornada fixaram-se no alto nível das apresentações, mantendo o padrão das jornadas anteriores.

(1) primeira fila, a partir da esquerda: drs. José Marques Filho, Manoel Barros Bértolo e Paulo de Tarso N. Verdi; (2) dr. Manoel Barros Bértolo, durante a abertura da jornada; (3) dra. Maria Helena Kiss, durante sua aula; (4) dr. Luís Eduardo Coelho Andrade, durante sua aula.

Prezado(a) associado(a):

A SPR está atualizando o seu banco de dados. Solicitamos aos sócios que comuniquem alterações recentes em seus endereços para correspondência, para cadastramento e atualização, através do fone/fax (0/xx/11/3284-0507) ou por e-mail: reumatologiasp@reumatologisp.com.br.

Agradecemos a colaboração.



FÓRUM DE DEBATES

Primeiro Fórum de Debates, realizado em 3 de março de 2004. (5) A platéia lotou o auditório. Na primeira fila destacam-se, a partir da esquerda: drs. Percival Degraça Sampaio-Barros, Rubens Bonfiglioli, Adil Muhib Samara, Cristiano A. F. Zerbini e Jamil Natour; (6) Jantar de confraternização, a partir da esquerda: drs. Luís Eduardo C. Andrade, Ibsen B. Coimbra e Adil Muhib Samara; (7) Participantes do jantar de confraternização.

Segundo Fórum de Debates, realizado em 7 de abril de 2004. (8) A partir da esquerda: drs. Sandra Regina Miyoshi, Manoel Barros Bértolo, Iêda M. M. Laurindo e Tarcísio de Barros Filho. (9) Visão geral da platéia.

Aos participantes do Fórum de Debates:

Encontram-se a sua disposição, na secretaria da SPR, os certificados de participação nas reuniões mensais do Fórum de Debates. Solicitamos que entrem em contato através do fone/fax (0/xx/11/3284-0507) ou por e-mail: reumatologiasp@reumatologisp.com.br.

Sociedade Paulista de Reumatologia

2004

NACIONAIS

X Encontro de Reumatologia Avançada

Data: 27 a 29 de maio

Local: Maksoud Plaza, São Paulo, SP

Contato: Sociedade Paulista de Reumatologia

Fone: (11) 3284-0507

E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

XXV Congresso Brasileiro de Reumatologia

Data: 8 a 11 de outubro de 2004

Local: Rio de Janeiro, RJ

Contato: Congrex do Brasil Ltda.

Fone: (21) 3974-2001 – **Fax:** (21) 2509-1492

E-mail: reumato2004@congrex.com.br

INTERNACIONAIS

EULAR 2004: European Congress of Rheumatology

Data: 9 a 12 de junho de 2004

Local: Berlim, Alemanha

Contato: Eular Secretariat, Witikonstrasse 15, CH-8032 Zurich, Szwitzerland

Fone: 4-113-839-690 – **Fax:** 4-113-839-810

E-mail: eular@bluewin.ch

68th Annual Scientific Meeting of the ACR

Data: 16 a 21 de outubro de 2004

Local: SanAntonio, TX, EUA

Contato: American College of Rheumatology

Fone: 404-633-3777 – **Fax:** 404-633-1870

E-mail: acr@rheumatology.org

30 de outubro | **Dia Nacional da Luta contra o Reumatismo**

Fórum de Debates

Na primeira quarta-feira de cada mês, você tem encontro marcado no Fórum de Debates em Reumatologia.

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre “Prof. Dr. Adib Jatene”, Rua São Carlos do Pinhal, 324, Bela Vista, São Paulo, SP (próximo ao Hotel Maksoud Plaza).

Estacionamento gratuito no Avenida Paulista Hotel (Rua São Carlos do Pinhal, 200, Bela Vista, esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Logo após os debates, você poderá degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

Contamos com a sua presença nos próximos Fóruns. (1.ª quarta-feira do mês) Programe-se!

Agosto [04/08/2004]

Setembro [01/09/2004]

Novembro [10/11/2004]

Veja, a seguir, quais foram os temas debatidos nos últimos encontros:

Primeiro Fórum (3 de março de 2004):

A osteoporose iniciou o ciclo de debates interdisciplinares da SPR do ano de 2004.

Coordenação/apresentação: João Francisco Marques Neto (Unicamp)

Debatedores: Cristiano A. F. Zerbin (Hospital Heliópolis) e Percival D. Sampaio Barros (Unicamp).

Tema discutido: Osteoporose secundária.

Segundo Fórum (7 de abril de 2004):

As manifestações clínicas da coluna cervical da artrite reumatóide, bem como a atual forma de abordagem clínica e ortopédica foi o tema central de no segundo ciclo de debates.

Coordenação/apresentação: Ari Stiel Radu (HC/FMUSP)

Debatedores: Manoel Barros Bértolo (Unicamp), Iêda Maria Magalhães Laurindo (HC/FMUSP) e Tarcísio de Barros Filho (Ortopedia).

Tema discutido: Coluna cervical na artrite reumatóide.