



SESSÕES

L

Sessões

ACTA REUMATOL PORT. 2013;38:17-23 (SUP)

**INFLAMAÇÃO – MECANISMOS
INTRACELULARES E EXTRACELULARES****VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR –
INTRACELLULAR SIGNALLING PATHWAYS**

Peter Taylor, Oxford, UK

Rheumatoid arthritis (RA) is a complex disorder. It is well established that cytokines are involved in the induction and maintenance of chronic inflammation and tissue damage via multiple intracellular signalling pathways implicated in the pathogenesis of RA.

Current data suggest that a variety of processes in the synovial tissue of the inflamed joint are governed by stress kinases. Thus, the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathway is also considered important for the induction and maintenance of chronic inflammation. Over the past years much has been learnt about expression, regulation and pathophysiological function of the components of the p38 MAPK signalling cascade in inflammatory joint disease. However, this has not proved to be a successful therapeutic target.

Spleen tyrosine kinase (SYK) is an important mediator of immunoreceptor signalling in a variety of cells, including mast cells, macrophages, neutrophils and B cells. In RA, inhibition of SYK may prevent bone erosions by dampening inflammation and decreasing the production of cytokines such as interleukin (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF), decreasing effector T-cell function, or directly inhibiting bone resorption by osteoclasts.

Many cytokines bind to type I and II cytokine receptors and signal through the Janus kinase-signal transducers and activators of transcription (JAK-STAT) pathways. Signalling through multiple combinations of JAK1, JAK2 and JAK3, results in a variety of effects including lymphocyte activation, proliferation and function. Modulation of STAT expression, either directly or through modulation of JAK function, represents an alternative to current therapeutic targets for the treatment of RA.

During this presentation, these intracellular pathways will be explored and their association to RA pathogenesis discussed.

BIOMATERIAIS E MATRIZ EXTRACELULAR

Nuno Neves, Braga

A engenharia de tecidos é um ramo interdisciplinar do conhecimento que visa a regeneração de tecidos através da combinação de biomateriais, células e agentes bio-ativos. Os biomateriais destinam-se a proporcionar a fixação e o desenvolvimento de comunidades de células, em particular células estaminais, que contribuam para a regeneração dos tecidos. Um método de fixação consiste na sua cultura *in-vitro* sobre estruturas obtidas a partir de biomateriais. Os biomateriais devem não só facilitar a adesão celular mas também promover o desenvolvimento de um ambiente que encoraje as células a recriar a estrutura existente no tecido a regenerar. Acresce que é desejável que o material seja reabsorvido à medida que se dá a morfogénese do novo tecido.

As células podem ser induzidas a diferenciar-se com estímulos bioquímicos conhecidos, antes da sua transplantação para a lesão.

As células estaminais adultas têm um grande potencial na regeneração de tecido conectivo, abrindo novas oportunidades terapêuticas para muitas patologias do foro reumatológico. Tem-se demonstrado que as células estaminais da medula óssea têm capacidade de proliferação e de diferenciação para linhagens celulares de diversos tecidos. Um considerável esforço de investigação tem vindo a ser direccionado para abordagens autólogas da regeneração de osso, cartilagem e também para tecido adiposo. A cartilagem, como é sabido, tem uma muito limitada capacidade regenerativa e um grande interesse para a especialidade médica de reumatologia.

Nesta apresentação será discutido o estado actual de desenvolvimento destas tecnologias e o seu potencial para obter uma regeneração efectiva e funcional dos tecidos.

**INFLAMASOMA: DOENÇAS AUTO-INFLAMATÓRIAS
E ARTRITES MICROCRISTALINAS**

Rita Cascão, Lisboa

The increased production of IL-1, which is regulated

by the activation of both caspase-1 and inflammasome, is necessary for the development of autoinflammatory diseases. Autoinflammatory disorders include several heterogeneous pathologies mainly characterized by fever and inflammation. One classical example is the cryopyrin-associated periodic fever syndromes (CAPS). A significant breakthrough in understanding CAPS pathogenesis was the observation that these patients possess a gain-of-function mutation in the NLRP3 inflammasome gene, which leads to the continuous increase of IL-1 production. Another example of autoinflammatory disorders are the acute or chronic gout and pseudogout crystalline-joint diseases, in which the deposition of monosodium urate crystals and calcium pyrophosphate crystals, respectively, within the joints of patients induces a strong activation of NLRP3 inflammasome and, consequently, increases IL-1 production.

Recently, our group has studied the role of the inflammasome and IL-1 since the early phase of rheumatoid arthritis (RA). We have shown that IL-1 is one of the analysed cytokines that is present with an increased concentration since early RA until the established phase of the disease. We have also shown that the inflammasome/caspase-1 pathway, which is responsible for IL-1 activation, is activated since early RA. These data reinforce the potential relevance of therapies targeting IL-1 in this disease. In fact, in an animal model of arthritis we have also observed that drugs targeting both IL-1 and TNF simultaneously, upstream to their receptors, namely celestrol and gambogic acid, have anti-inflammatory and anti-proliferative properties in the treatment of arthritis and thus might constitute therapeutic approaches with significant efficacy in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases.

Despite all this knowledge, the understanding of the pathogenic role of the inflammasome remains, however, far from complete.

INFLAMAÇÃO TECIDULAR E INFECÇÃO PELO VHB

MANIFESTAÇÕES INFLAMATÓRIAS PELO VHB NO CONTEXTO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS

Maria João Saavedra, Lisboa

A infecção aguda pelo vírus da Hepatite B (HBV) pode associar-se a uma poliartrite aguda simétrica, aditiva

ou migratória envolvendo as pequenas articulações das mãos, punhos, joelhos, tibiotársicas, ombros e cotovelos. Afeta cerca de 10-25% dos doentes.

A poliartrite surge na fase prodrômica da doença e a duração dos sintomas persiste até às três semanas, regredindo com aparecimento da icterícia. Nos doentes que evoluem para hepatite crónica ativa a artrite pode persistir ou recorrer, mas o quadro clínico é geralmente autolimitado não evoluindo para uma artropatia crónica.

A Poliartrite Nodosa (PAN) pode estar associada a infeção crónica por HBV, sendo esta associação conhecida há mais de 30 anos. Contudo com a disponibilidade da vacina do HBV o número de casos associados a esta infeção diminuiu substancialmente sendo responsável atualmente por menos de 20% dos casos de PAN nos países desenvolvidos.

A PAN é uma vasculite que afeta predominantemente as artérias de médio calibre sendo mediada por imunocomplexos. É uma doença multissistémica que pode atingir quase todos os órgãos, mas poupa o pulmão. Tem maior prevalência nos indivíduos do sexo masculino, podendo-se encontrar em todas as idades com um predomínio entre os 40 e 60 anos.

As características clínicas da PAN associada ao HBV são similares às da PAN não associada ao HBV, no entanto o envolvimento gastrointestinal, o envolvimento renal com HTA maligna e a orquite são mais frequentes na presença de associação ao HBV.

A terapêutica farmacológica inclui a administração de glucocorticoides e agentes antivirais.

A PAN pode ser considerada uma doença autolimitada uma vez atingida a remissão, as taxas de recidiva são semelhantes entre os doentes com e sem associação ao HBV, cerca de 6%.

SCREENING DO VHB NO CONTEXTO DAS TERAPÊUTICAS IMUNOSSUPRESSORAS

Maria José Santos, Almada

Cristina Fonseca, Almada

O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) no âmbito da reumatologia é fundamental para definir quem deve ser vacinado, quem deve fazer tratamento antivírico ou profilaxia da reativação do VHB no contexto de terapêutica imunossupressora. Aqui incluem-se os portadores inativos e os doentes com hepatite oculta.

A reativação pode acontecer durante a imunossupressão mas principalmente após suspensão dos imu-

nossupressores ou no intervalo entre os ciclos de terapêutica biológica. Caracteriza-se pelo reaparecimento ou subida do DNA do VHB e pela seroreversão do AgHbs. Geralmente cursa com elevação assintomática das transaminases mas pode evoluir para a falência hepática e morte.

Embora existam algumas diferenças quanto à profilaxia da reativação do VHB entre as várias *guidelines* é consensual que as recomendações são distintas no caso de portador inativo onde a probabilidade de reativação é maior, e na hepatite oculta onde essa probabilidade é menor. Para os hepatologistas todos os portadores inativos devem efectuar profilaxia e no caso da hepatite oculta esta justifica-se no subgrupo de doentes com DNA positivo ou candidatos a tratamento com rituximab.

A profilaxia deve ser iniciada 2 a 4 semanas antes da terapêutica imunossupressora e mantida 6 a 12 meses após a sua suspensão. Deve ser feita com entecavir ou tenofovir se a terapêutica imunossupressora durar mais do que 1 ano.

São apresentados vários cenários de doentes reumáticos com contacto prévio com VHB e discutidas as possíveis atitudes terapêuticas por forma a controlar adequadamente a doença reumática e simultaneamente minimizar o risco de reativação do VHB.

ONCOLOGIA E REUMATOLOGIA – PONTOS DE ENCONTRO?

O QUE APRENDEMOS COM A TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA? ESTRATÉGIA E FÁRMACOS

Patrícia Nero, Lisboa

A tradição do tratamento das doenças reumáticas ditava o uso de alguns fármacos utilizados no tratamento de outras patologias incluindo doenças oncológicas, nomeadamente o clorambucil, a ciclofosfamida e o metotrexato.

Mais recentemente mantém-se a utilização comum de fármacos nestes dois campos na medicina. Alguns por partilha de moléculas alvo importantes na fisiopatologia da doença (rituximab); uns por controlarem determinada via fisiopatológica (inibidores JAK) e outros ainda por modularem o mesmo alvo (abatacept).

O tratamento das diferentes doenças (reumáticas e não só) parece evoluir no sentido da modulação do sistema imunológico, ao invés da tradicional inibição no tratamento de algumas patologias e estimulação

noutras. Este conceito e abordagem sinérgica poderão ser vantajosos no futuro de várias especialidades médicas.

LESÃO LÍTICA ÓSSEA DE ORIGEM ONCOLÓGICA E INFLAMATÓRIA

Luis Costa, Lisboa

Serviço de Oncologia do CHLN; Unidade de Oncobiologia Translacional do IMM; Faculdade de Medicina de Lisboa

O Osso é o principal alvo metastático para os tumores mais frequentes (entre 70 a 80% dos carcinomas da mama e carcinomas da próstata em estadio avançado) e constitui um verdadeiro paradigma de interpretação da doença oncológica como uma doença de tecido. A forma radiológica – lítica, blástica ou mista – com que a doença se exprime é já, por si, um sinal desta interação entre célula tumoral e células do osso. As lesões líticas decorrem com activação osteoclástica através da produção de PTHrP pelas células tumorais que promove a produção de RANKL pelos osteoblastos sendo este o principal factor estimulador da diferenciação e actividade osteoclástica. A osteólise tumoral assim induzida associa-se à libertação de fragmentos de colagénio tipo I e de TGFb provenientes da matriz óssea. O TGFb promove o fenótipo invasivo e a resistência à apoptose pela célula tumoral, fechando-se assim um processo a que denominamos círculo vicioso. No caso do mieloma múltiplo (MM), a estimulação osteoclástica é promovida também pela acção da IL-1; IL-6 e do TNFa, entre outros. O MM é um dos melhores exemplos para compreender que a natureza lítica das lesões pressupõe não somente a estimulação osteoclástica mas também a inibição da função osteoblástica através da produção de um inibidor da via de sinalização Wnt, o DKK1 (dickkopf-1). O nosso grupo tem-se dedicado ao estudo do papel das MMPs no desenvolvimento de lesões líticas. Actualmente, existem fármacos (bisfosfonatos; inibidores do RANKL-denosumab) para tratamento da metastização óssea. Outras doenças, oncológicas e não oncológicas, podem promover o aparecimento de lesões líticas no osso. O tumor de células gigantes tem recebido particular atenção pelos resultados alcançáveis com denosumab no controlo da doença. Ocasionalmente, em doentes oncológicos, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com causas benignas para a presença de lesões líticas, tal como tuberculose óssea, sarcoidose, entre outras.

TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS

REVISITAR VELHAS TERAPÊUTICAS: PORQUE É QUE O FILÃO DO OURO ACABOU?

J. A. Melo Gomes, Lisboa

A utilização dos sais de ouro no tratamento da Artrite Reumatóide (AR) teve como racional o facto de esta terapêutica ser utilizada no tratamento da tuberculose e se suspeitar então (em 1929¹) que a AR tivesse como causa a infecção pelo bacilo de Koch...

Os estudos iniciais tiveram poucos doentes envolvidos e não foram randomizados nem controlados, como era a regra nessa altura, distante da era da medicina baseada na comprovação indiscutível de eficácia.

Contudo, Forestier (Figura 1) tinha a convicção de que esta terapêutica era muito eficaz no tratamento da AR e, nessa altura, poucas alternativas de igual valor existiam. Embora os estudos de Forestier se tenham baseado em pressupostos errados (a infecção tuberculosa como causa da AR) e não tenham sido muito potentes e/ou convincentes, introduziram dois conceitos inovadores²: (1) O objectivo era a remissão; (2) Explicitou a existência da “janela de oportunidade”. Ou seja, podemos partir de pressupostos errados e encontrar... o Ouro!

Estudos posteriores³ confirmam a existência de uma janela de oportunidade e revelam que: (A) a eficácia dos sais de ouro se limita à AR (ausência de eficácia nas espondilartrites); (B) as recidivas são frequentes após a paragem terapêutica; (C) existem efeitos adversos frequentes e potencialmente graves.



FIGURA 1. Jacques Forestier (1890-1978) – Médico Reumatologista Francês, membro fundador da ILAR (International League Against Rheumatism), herói condecorado da França na I Grande Guerra de 1914-18, jogador internacional de Râguebi por França e representante Olímpico do seu País em natação e Esqui nos Jogos Olímpicos de 1912 – só podia encontrar o Ouro...

CUSTO-EFECTIVIDADE DAS TERAPÊUTICAS BIOTECNOLÓGICAS

João Paulo Cruz, Lisboa

ESPONDILARTRITES – PENSAR DIFERENTE?

O PAPEL DO MÚSCULO NA EVOLUÇÃO DAS ESPONDILARTRITES

F. M. Pimentel dos Santos, Lisboa

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica que apresenta habitualmente um envolvimento articular (axial e/ou periférico), entesopático e sistémico. A caquexia, ou seja, a perda progressiva da massa muscular, tem sido descrita como uma complicação sistémica, em várias doenças crónicas (entre as quais a artrite reumatoide). Este quadro motiva diminuição da força, da resistência, da atividade e condição física com influência negativa na independência do indivíduo e na sua qualidade de vida. Pode ainda contribuir para a redução da esperança de vida e o aumento da mortalidade.

A inflamação crónica e a redução da atividade física têm sido apontados como os principais determinantes da perda acelerada da massa muscular. O TNF- α , uma citocina com um papel central na fisiopatologia da EA, poderá ser muito relevante neste processo. Os mecanismos subjacentes são desconhecidos embora se apontem duas hipóteses, a estimulação da fragmentação de proteínas e/ou a inibição da diferenciação miogénica. A atividade física é, por outro lado, um fator determinante do anabolismo muscular, assumindo por isso um papel fulcral na prevenção da perda muscular.

Os doentes com EA, sofrendo de uma doença crónica caracterizada por dor, rigidez e redução da mobilidade da coluna e/ou articulações periféricas estarão teoricamente em risco para o desenvolvimento de caquexia. Os estudos efetuados nesta área são porém, em número reduzido e evidenciam resultados contraditórios. É ainda possível que a influência da doença, nos músculos dos membros e nos músculos para-vertebrais, se exerça de forma diferente. Estes aspetos serão avaliados de forma detalhada. Um aspeto adicional, é que a prescrição de exercício físico, sempre assumiu grande destaque na abordagem terapêutica dos doentes com EA. Independentemente da prática de exercício físico (tipo, intensidade, duração, frequência e pe-

riodo de realização) foi demonstrado que a «simples» atividade física diária pode contribuir para preservar a massa muscular em doentes com EA.

Que impacto tem a EA na massa muscular e que impacto terá a preservação do tecido muscular em termos de progressão estrutural da doença e do seu prognóstico global? Estas questões têm vindo a ser colocadas e constituem tópicos de discussão que continuam em aberto.

O QUE DEVEMOS MUDAR NO REGISTO DAS ESPONDILARTRITES?

Elsa Vieira de Sousa

O Registo Nacional dos Doentes Reumáticos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, desenvolvido inicialmente para registo de doentes sob terapêutica biotecnológica, ultrapassou rapidamente estas fronteiras e tem visto progressivamente alargado o seu espetro para a monitorização de doentes sob outras terapêuticas nomeadamente os imunomoduladores clássicos. As espondilartrites pela sua heterogeneidade fenotípica, incluindo manifestações axiais, periféricas (artrite, entesite, dactilite) e extra-articulares, criam um desafio adicional no seu registo. Integrado num esforço de organizações como os grupos ASAS/GRAPPA de uniformizarem as metodologias aplicadas na monitorização dos doentes com espondiloartrites, o Reuma.pt constitui uma ferramenta única de auxílio à prática clínica. Através da utilização sistemática destas orientações no que respeita à contagem articular, scores de entesite, metrologia, índices de atividade da doença e de remissão, esta dificuldade pode ser minimizada. Neste contexto, o processo de otimização e atualização dos campos de registo, da melhoria da qualidade dos dados e do fácil acesso dos vários centros através da criação de uma plataforma *web*, tem sido uma prioridade. O desenvolvimento de projetos de investigação multicêntricos de colaboração permite melhorar o registo não só através do aumento do número de doentes mas também da qualidade dos dados introduzidos. A clarificação das metodologias utilizadas intra e intercentros favorecem o rigor na colheita da informação. O acesso os questionários de atividade e função para auto-preenchimento por parte do doente poderá adicionalmente contribuir para um maior envolvimento do doente na monitorização do seu estado de saúde. Desta forma, este processo de *upgrade* constante visa potenciar o trabalho desenvolvido por todos, favore-

cer a caracterização da população portuguesa de doentes com espondilartrites bem como o seu reconhecimento e divulgação.

CONTROVÉRSIAS NA ABORDAGEM DA DOR

ANTI-EPILÉPTICOS E OPIÓIDES: QUE LUGAR NO TRATAMENTO DA DOR REUMÁTICA?

Helena Canhão, Lisboa

Henrique Luz Rodrigues, Lisboa

A dor é um dos sintomas mais frequentemente associado às doenças reumáticas. Pode ser mais ou menos intensa, aguda ou crónica, associar-se ou não a sintomas e sinais inflamatórios, frequentemente é incapacitante, diminui a qualidade de vida e pode interferir no humor, produtividade e relações sociais dos indivíduos atingidos.

É por isso um sintoma que o doente valoriza e que espera que o médico resolva.

Por vezes a resolução das queixas álgicas obtém-se com medidas simples não farmacológicas, mas frequentemente é necessária a utilização de fármacos.

Perante a presença de sintomas dolorosos, é fundamental o diagnóstico atempado e correto da causa subjacente. A «dor reumática» não tem por isso um tratamento único, porque há muitas causas de dor reumática.

Como regra geral, tratar a atividade da doença de base é essencial para o controlo da dor (e da inflamação e do dano estrutural).

Mas por vezes os sintomas dolorosos persistem apesar do tratamento da doença de base e da utilização de analgésicos simples como o paracetamol e/ou anti-inflamatórios.

No contexto de patologia reumática, os anti-epiléticos e opioides são sobretudo utilizados como segunda linha, em casos refratários.

De acordo com as recomendações da SPR para o tratamento da dor nas artropatias inflamatórias, desenvolvidas no contexto da iniciativa 3e, a recomendação 4 defende: embora não exista evidência quanto à eficácia, perfil de segurança e papel dos antidepressivos, neuromoduladores e relaxantes musculares no tratamento da dor nos doentes com artropatias inflamatórias, é legítima a sua utilização. São necessários estudos aleatorizados e controlados. Na recomendação 5, recomenda-se o uso de opióides no tratamento da dor em doentes com AR apenas no caso de existência de

dor não controlada com a terapêutica de fundo otimizada.

Apenas se recomenda o uso de opióides na dor numa artropatia inflamatória no caso desta não estar controlada com a restante terapêutica analgésica. Deverão ser prescritos *on demand* e em curto período de tempo.

Recomendação 6: na terapêutica da dor deve ser considerada a associação de 2 ou mais fármacos de classes distintas, embora não exista comprovação científica.

Nesta comunicação, os autores fazem uma revisão dos anti-epilépticos e opióides mais frequentemente utilizados no tratamento da dor, quais as suas indicações mais frequentes, eventos secundários, contra-indicações e posicionamento no algoritmo da terapêutica da dor reumática.

TERAPÊUTICAS COMPLEMENTARES NA ABORDAGEM DA DOR – O PAPEL DA ACUPUNCTURA

Margarida Cruz, Lisboa; Paulo Monteiro, Viseu

O recurso a consultas e tratamentos de medicinas complementares e alternativas (CAM), nomeadamente a acupunctura, é especialmente prevalente em doentes crónicos, como por exemplo no caso da osteoartrose ou da artrite reumatóide. A insatisfatória eficácia dos fármacos existentes, os efeitos adversos de alguns tratamentos e a convicção de que as CAM são mais fisiológicas levam os doentes a procurar soluções fora da Medicina convencional. Acupunctura é a inserção de agulhas em pontos estratégicos, com o objectivo de restaurar a homeostasia no organismo. Após a descoberta das endorfinas e da libertação de péptidos opióides pela acupunctura, desenvolveu-se a acupunctura contemporânea, que parte de um diagnóstico médico convencional e assenta numa estratégia terapêutica em que são inseridas agulhas em certos pontos ou áreas do organismo, com o objectivo de influenciar a fisiologia. De acordo com os estudos em acupunctura contemporânea, esta tem dois tipos de efeitos: 1. periférico ou local, em que ocorre a estimulação nervosa periférica, que promove a libertação de neuropéptidos e 2. Centrais, que compreendem: a) efeito segmentar, em que

ocorre inibição da via nociceptiva ao nível do segmento medular correspondente ao ponto puncturado, com libertação de encefalina, b) efeito extra-segmentar, em que se promove a activação do DIPIC (*descending inhibitory pain control*) na medula, havendo libertação de encefalina e dinorfina, c) efeito central regulador, em que a acção é sobretudo no sistema límbico e córtex somato-sensitivo, responsável pelas alterações psicológicas e efeitos autonómicos. No âmbito das patologias do aparelho locomotor, a acupunctura está indicada no tratamento da dor miofascial primária, nomeadamente em casos de omalgia, dorsalgia, lombalgia ou gonalgia, mas também na osteoartrose e entesopatias. Os seus efeitos no controlo da dor e da disfunção causados pela existência de pontos-gatilho fazem com que seja geralmente eficaz no seu tratamento.

Na revisão da literatura científica, encontram-se diversos artigos que visam determinar o efeito da acupunctura no tratamento da dor crónica. Numa meta-análise referente à acupunctura na dor crónica, os autores avaliam a eficácia da técnica na cervicalgia e lombalgia, osteoartrose, omalgia e cefaleias, estabelecendo-a como eficaz no tratamento da dor crónica, com resultados significativos quando comparada com acupunctura *sham* e ausência de tratamento adicional. Noutra revisão sistemática acerca da sua eficácia na dor crónica do joelho por gonartrose, os autores comprovam a superioridade do efeito analgésico e funcional (avaliado pelo índice WOMAC) da acupunctura *versus* acupunctura *sham* e ausência de tratamento adicional. Numa revisão sistemática de 35 estudos randomizados referentes ao papel da acupunctura na lombalgia, os autores concluem pela evidência de melhoria analgésica e funcional com a acupunctura, em comparação com acupunctura *sham* ou ausência de tratamento adicional. Os resultados assumem maior magnitude quando a acupunctura é associada às terapêuticas convencionais.

Em conclusão, a acupunctura médica surge como um complemento válido ao tratamento de diversas afecções do aparelho músculo-esquelético, com eficácia demonstrada na analgesia e melhoria funcional de diversas patologias deste foro.