

ISSN:2526-4087  
Nº 33 | Dez | Jan | Fev | 2025

CAPITAL

# REUMATO

HANSENIASE

---

ANTICORPOS ANTIDROGA

---

COMO INTERPRETAR  
METANÁLISES

---

AOS NOVOS  
REUMATOLOGISTAS

---

#33



SOCIEDADE DE  
REUMATOLOGIA  
DE BRASÍLIA

csdesign\*

[www.csdesigngrafico.com.br](http://www.csdesigngrafico.com.br)

## PALAVRA DA EDITORA

## ÍNDICE



**TAINÁ  
CARNEIRO**

Editora da Revista Capital  
Reumato 2025/2026



**02  
Palavra  
da Editora**

"Tempo, tempo, tempo, tempo  
Peço-te o prazer legítimo  
E o movimento preciso"  
*Oração ao Tempo. Caetano Veloso (1979).*

**03  
Mensagem  
do Presidente**

Sigo essa melodia desse tempo que nos conduz, transforma e nos dá novos desafios a cada compasso. Assumo com entusiasmo e humildade a honra de editar a Capital Reumato, uma revista que transcende páginas e se consolida como um espaço vivo de troca científica, aprendizado e união para nós reumatologistas.

CAPA  
**INTOCÁVEL**  
TÉCNICA  
**COLAGEM DIGITAL**  
ARTISTA  
**CARMEN JIMENEZ**  
@BLU.ARTE.ARQ

**04  
Aconteceu**

Substituir Anna Beatriz Assad Maia que imprimiu habilidosamente sua marca com dedicação, visão e excelência, é um desafio e uma inspiração. Sua trajetória nos lembra a importância de preservar o que foi construído ao mesmo tempo em que olhamos para o futuro com coragem e criatividade.

**07  
A vez e a voz  
do especialista**

A Capital Reumato é mais do que uma revista, é um tambor que pulsa ao ritmo do conhecimento, uma ponte que conecta o saber científico ao cotidiano de nossas práticas. Em 2025, seguimos com a missão de garantir que cada edição seja um convite à reflexão, ao aprendizado e ao aprimoramento de nossa prática médica.

**17  
Reumato na  
Prática**

Agradeço à Sociedade de Reumatologia de Brasília pela confiança e aos leitores pela parceria que já começou. Que essa jornada seja marcada por um movimento contínuo de crescimento e contribuição.

**25  
Reumato na  
Academia**

Com gratidão,  
*Tainá Carneiro*

**35  
Ponto de vista**

**DIRETORIA  
GESTÃO 2025/2026**

**DIRETORIA**

**Presidente:** Ana Paula Monteiro Gomides  
**Vice-presidente:** Lícia Maria H. da Mota  
**1º secretário:** Anna Beatriz Assad Maia  
**2º secretário:** Jamille Nascimento Carneiro  
**1º tesoureira:** Gabriela Profirio Jardim  
**2º tesoureira:** Ana Carolina Hidaka  
**Diretora científica:** Luciana Feitosa Muniz  
**Diretora Revista Capital Reumato:**  
Tainá Cândida de Almeida Gontijo Carneiro

**COMISSÕES ESPECIAIS**

**Coordenadora de Comunicação e Mídias:** Paula Cristina Montina  
**Coordenadora de Interface com a Residência Médica e Graduação:** Jamille Nascimento Carneiro  
**Coordenadora de Interface com a Graduação e Reumatologia Pediátrica:** Aline Garcia Islabão  
**Coordenadora de Integração com SUS e Políticas Públicas:** Julinaide Nunes Matos  
**Coordenadora de Apoio ao Paciente e Comunidade:** Tânia Maria Liete Antunes Oliveira  
**Coordenador de Interface com outras especialidades e áreas da saúde:** Gustavo de Paiva Costa

**COMISSÕES:**

**SOCIAL:** Ana Cristina Vanderley Oliveira; Carolina Riether Vizioli; Carolina Rocha; Clarissa de Castro Ferreira; Tânia Maria Liete Antunes Oliveira

**CIENTÍFICA:** Clarisse Pimentel; Fernanda Godinho; Sandra Maximiano; Sasha Rubim Rocha Bender; Tainá Cândida de Almeida Gontijo Carneiro

**COMUNICAÇÃO E MÍDIAS:** Rayssa Fernandes de Souza Coelho; Roberto Rodrigues

## MENSAGEM DO PRESIDENTE



### ANA PAULA GOMIDES

Presidente da Sociedade de Reumatologia de Brasília 2025/2026

Caros colegas,

É com grande entusiasmo que iniciamos uma nova gestão da Sociedade de Reumatologia do Distrito Federal para o biênio 2025-2026. Este momento marca o início de um período repleto de novas ideias, projetos e oportunidades para fortalecer nossa especialidade e a nossa regional.

Estamos empenhados em trazer formas inovadoras de promover a educação continuada. A programação incluirá reuniões científicas dinâmicas, projetos práticos e novas abordagens de aprendizado que reflitam as necessidades reais da prática clínica e que promovam o crescimento de todos os envolvidos.

Mais do que uma sociedade científica, nossa regional tem sido um ponto de união, um espaço para trocas científicas e de amizade. Essa marca registrada da Sociedade de Reumatologia do Distrito Federal continuará a nos guiar, fortalecendo os laços que nos unem como colegas e como pessoas apaixonadas pelo que fazem.

Convido cada um de vocês a se engajar ativamente nessa jornada. Contamos com a participação, as ideias e a energia de todos para fazer desta gestão um período de realizações e de impacto positivo para a reumatologia e para nossos pacientes.

*Ana Paula Gomides*

Baixe todas as edições da Revista Capital Reumato no site: [www.reumatodf.com.br](http://www.reumatodf.com.br)

Contato SRB: [reumatobrasilia@gmail.com](mailto:reumatobrasilia@gmail.com)  
(61) 3245-1671 | (61) 99668 0935

Editoração e Design Gráfico: **CS DESIGN**  
Contato: Cristiane (61) 98131 7287  
[cristiane@csdesigngrafico.com.br](mailto:cristiane@csdesigngrafico.com.br)

### EXPEDIENTE:

**Reumatologistas revisoras: Ana Paula Gomides, Anna Beatriz Assad Maia, Gabriela Profirio Jardim Santos, Jamille Nascimento Carneiro, Licia Maria Henrique Mota, Luciana Feitosa Muniz, Luciano Junqueira Guimarães.**

**Envie seu texto para ser publicado na revista: [reumatobrasilia@gmail.com](mailto:reumatobrasilia@gmail.com)**

Material de distribuição exclusiva para área médica. A revista Capital Reumato não se responsabiliza por serviços, produtos e imagens publicadas pelos anunciantes. As matérias assinadas são de inteira responsabilidade de seus autores e não expressam, necessariamente, a opinião da Revista Capital Reumato.

A responsabilidade de conteúdo médico científico do material recebido para publicação, bem como por eventuais conceitos emitidos ou conflitos de interesses, é exclusiva dos autores.

## ACONTECEU

- POSSE DA NOVA GESTÃO 2025-2026 DA SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA DE BRASÍLIA



28 DE NOVEMBRO DE 2024



**08 DE MARÇO DE 2025**

**TEDREUMA COM OFTALMOLOGISTAS**

AMBr, Brasília/DF

**15 DE MARÇO DE 2025**

**CURSOS UNIDADE DE PESQUISA  
COMO ESCREVER ARTIGO CIENTÍFICO**

Evento Online SBR

**12 E 13 DE ABRIL DE 2025**

**ESTER : EXAME DE SUFICIÊNCIA PARA OBTENÇÃO  
DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM REUMATOLOGIA**

Evento SBR

**08 A 10 DE MAIO DE 2025**

**JORNADA CENTRO-OESTE DE REUMATOLOGIA**

Brasília/DF

**24 DE MAIO DE 2025**

**PROJETO ATORES – NORTE/CENTRO-OESTE**

Evento SBR



## A VEZ E A VOZ DO ESPECIALISTA



**ANDRÉA MONTEIRO DE ARAÚJO**

*Dermatologista SBD*

*Doutoranda pela Pós-graduação da Ciências*

*Médicas da Universidade de Brasília*

# HANSENÍASE UM MIMETIZADOR BÍBLICO

## *A Cura de um Leproso*

*“E aconteceu que quando estava numa daquelas cidades, eis que um homem cheio de lepra, vendo a Jesus, prostrou-se sobre o rosto e rogou-lhe, dizendo:*

*Senhor, se quiseres, bem podes limpar-me.*

*E ele, estendeu a mão, tocou-lhe, dizendo: Quero, sê limpo. E logo a lepra desapareceu dele.”*



Esse texto não apenas retrata a hanseníase, mas carrega mensagens profundas de fé, cura e redenção, tocando o coração dos leitores através dos séculos. E é desta forma, cercada de preconceitos e religiosidade, que esta infecção granulomatosa crônica vai permeando nossa história e sendo transmitida por diversas culturas e crenças até os dias atuais. Onde o número de casos novos ultrapassa 200.000 ao ano, apesar dos esforços para contê-la.<sup>1</sup>

### **UM PASSEIO PELA HISTÓRIA COM A HANSENÍASE**

A palavra “lepra” tem sua etimologia do grego leprá, e significa doença de pele que provoca o aparecimento de escamas, que perde a pigmentação ou que perde fragmentos.<sup>2</sup> Estudos paleomicrobiológicos de um esqueleto masculino com idade aproximada de 2000 a.C., encontrado na Índia, demonstraram não só traços do patógeno, mas também alterações características da doença, representando o achado histórico documentado mais antigo que se tem registro, mas pode haver indícios anteriores, datados da Idade do Bronze, que se confirmados, expressam que a hanseníase surgiu praticamente em momento análogo aos homens das cavernas.<sup>3</sup>

As primeiras referências escritas são dos papiros egípcios de Ebers, datados de 1550 a.C., textos de hinos sânscritos do Athara Veda de antes do primeiro milênio a.C. e do Novo Testamento da Bíblia. Porém, estas são fontes muito controversas. As fontes mais aceitas pelas suas evidências, são dos séculos 6 e 4 a.C. como o tratado médico indiano de Sushruta Samnita e Arthashastra de Kautilya do sul da Ásia.<sup>4,5,6,7</sup>

Os primeiros países a apresentarem surtos da doença na antiguidade foram Índia, China e Egito. No século IV a.C., acredita-se que a doença foi trazida pelos soldados de Alexandre, o Grande para Mediterrâneo através de sua campanha militar na Índia, e que tenha provocado sua generalização pela Europa. Mais tarde, no século XII, durante as Cruzadas, viu-se uma nova epidemia na Europa. Por razões ainda não muito claras, no século XIV a prevalência de casos de hanseníase começou a cair no continente.<sup>4,5,6</sup>





## A HANSENÍASE EM SUAS MÚLTIPLAS FACES

Apesar de tão antiga, seus mecanismos de transmissão permanecem incertos. Diversos fatores de risco têm sido identificados como influentes na sua disseminação. Entre eles, destacam-se os fatores socioeconômicos (como pobreza, má nutrição e acesso inadequado à saúde); a vida em áreas endêmicas (com altos índices bacilares); a coinfeção com HIV/AIDS; as migrações internacionais; os fatores climáticos; a ausência de vacinação com BCG; e condições de saúde que comprometem o sistema imunológico.<sup>8,9</sup>

Particularmente, doenças autoimunes configuram um importante fator de risco. Essas condições clínicas afetam cerca de 8% da população mundial, o que reflete em um uso cada vez maior de medicamentos imunossupressores, potencializando a vulnerabilidade de indivíduos a infecções como a hanseníase.<sup>10</sup>

O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico e a maioria dos casos pode ser confirmada em avaliações dermatológica e neurológica detalhadas. Sua precocidade evitar distúrbios motores graves com sequelas permanentes. A artrite é o terceiro sintoma mais frequente (10%), depois da pele e dos nervos. Foram observados nesse processo citocinas pró-inflamatórias da resposta Th1 e Th2 como: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-10, encontradas comumente tanto na sinóvia, quanto nas neurites periféricas. Para corroborar com o diagnóstico podemos lançar mão dos exames complementares: baciloscopia de raspado linfático, biópsia de pele, qPCR da biópsia de pele ou do nervo, anti-PGL-1, teste rápido imunocromatográfico para detecção de IgM de *M. leprae*, ultrassonografia de nervos periféricos bilaterais com Doppler e CSA (mensuração de área de secção transversal), eletroneuromiografia de membros superiores e inferiores e RLEP-PCR.<sup>1, 6, 10, 11</sup>

É natural que bacilos milenares como o *Mycobacterium leprae* e o *M. lepromatosis*, tenham sofrido modificações estruturais e genéticas para se adaptar às adversidades impostas pelo clima, imunidade dos hospedeiros e medicações. Desta forma a doença pode mimetizar clínica, radiológica e laboratorialmente diversas doenças reumatológicas, tornando-se um desafio diagnóstico, principalmente nos pacientes com algum grau de imunossupressão, que têm um risco 30 vezes maior de adquirir a infecção.<sup>12, 13, 14, 15</sup>



## ARTRITE REUMATOIDE (AR)

A hanseníase deve sempre ser cogitada como diagnóstico diferencial da artrite reumatoide em zonas endêmicas, pois o espectro de manifestações musculoesqueléticas inclui a artropatia de Charcot da neuropatia periférica, síndrome das mãos e pés inchados, artrite séptica, poliartrite aguda reacional e simétrica em grandes articulações, artrite crônica (pela infiltração dos bacilos nas sinóvias), rigidez matinal com menor duração, hiperplasia e hipertrofia das vilosidades sinoviais com a formação de pannus, cogestão, derrame articular e granulomas. Deformidades como boutonniere, pescoço de cisne e dedos em martelo associados ao desvio ulnar podem mimetizam as da AR. O próprio M. leprae pode gerar a produção de complexos imunes circulantes do tipo antígeno-anticorpo, culminando em vasculites e inflamações. As manifestações extra articulares estão ausentes. Exames laboratoriais como o FAN e o anti-CCP podem estar positivos e representam um problema para o diagnóstico diferencial, mas o fator reumatoide é negativo na maioria dos pacientes, e quando positivos apresenta baixos títulos. A ausência dos nódulos reumatoides, a presença de alterações radiológicas assimétricas e alterações laboratoriais menos pronunciadas que as esperadas para o quadro inflamatório, podem ser dicas para o diagnóstico diferencial entre esta duas entidades.<sup>14, 15</sup>

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Por apresentar disfunção do sistema imune inato e adaptativo, os pacientes com LES são mais susceptíveis ao contágio e a própria infecção pode determinar reativações mais frequentes da doença de base pela atuação do bacilo sobre a modulação da inflamação, produzindo citocinas e quimiocinas Th1 e Th2 e chegando até a desencadear o desenvolvimento do LES em pacientes geneticamente susceptíveis, principalmente nas formas multibacilares. Os sintomas apresentados durante as reações tipo 1 (TR1) ou reversa e tipo 2 (TR2) ou eritema nodoso podem ser similares: poliartrite simétrica, linfadenopatia, serosite, anemia hemolítica, alopecia, fotossensibilidade e glomerulonefrite. As lesões em placas foveolares da hanseníase borderline, podem assemelhar-se às lesões do lúpus túmido ou da vasculite necrosante, incluindo o raro e grave fenômeno de Lúcio. A formas polares virchowianas (VV) podem expressar alguns sintomas em comum com LES como: eritema malar (44%), artrite (23%), fotossensibilidade (29%), linfopenia (19%) e a presença de anticorpos antifosfolípídeos (20%), positividade do ANA (30%), anti-ssDNA (30%). Os anticorpos anti-dsDNA, anti-SM e anti-P são raramente encontrados. Pode existir inclusive uma sobreposição entre as duas doenças, na qual o lúpus ficaria parcialmente controlado pela dapsona e a clofazimina durante o período do tratamento. Sempre se ressalta a importância de testar a sensibilidade local, pois isto pode nortear o diagnóstico diferencial.<sup>16</sup>

## ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica é mais uma das doenças reumatológicas mimetizada pela hanseníase, principalmente nas formas multibacilares, em que a quantidade massiva de bacilos torna a pele infiltrada a tal ponto, que encobre os nódulos e placas (lepra bonita). Pode ocorrer ainda o fenômeno de Raynaud, telangiectasias e reabsorção das falanges distais (afina e/ ou encurta os ossos – aparência de bastão de doce lambido). Essa condição pode ser desencadeada nos pacientes hansênicos com genética predisponente.<sup>14, 15</sup>

## ESPONDILOARTRITES

A hanseníase pode se apresentar com oligoartrite assimétricas em punhos e tornozelos, comportando-se como as espondiloartrites, que ocorrem principalmente nas RT2 em que surgem entesopatias, provavelmente devido a microtraumas decorrentes de infecções crônicas. A sacroileíte não é comum, embora a presença de esclerose, erosões e estreitamento do espaço da cartilagem nas articulações sacroilíacas possam estar presentes em cerca 35 de 55% dos pacientes.<sup>14, 15</sup>

## FIBROMIALGIA E MIOSITES

As formas reacionais e as neurais puras (que acometem cerca de 3 a 10% dos pacientes) podem ser confundidas com a fibromialgia, devido a dor difusa, fadiga, sono não reparador, alterações de memória e transtornos do humor (depressão e ansiedade). O diagnóstico diferencial pode ser firmado pela avaliação dermatológica e neurológica apurada, ultrassom de nervos periféricos, eletroneuromiografia, biópsia de nervo periférico e testes moleculares.<sup>14, 15</sup>





Os sintomas musculoesqueléticos da hanseníase decorrentes da denervação muscular e neuropatia periférica que ocorre principalmente nas formas multibacilares, são parecidos com os que ocorrem nas miosites. A frequência destas manifestações pode variar de 45 a 60% dos casos da infecção, culminando em casos severos com necrose muscular. Geralmente os sintomas são silenciosos e gradativamente pode-se perceber um aumento da fraqueza muscular. A biópsia muscular guiada pela eletroneuromiografia pode mostrar variação no tamanho da fibra, atrofia da fibra tipo 1 e/ou tipo 2, predominância da fibra tipo 1 e agrupamento. Os níveis de CPK podem estar elevados e em sua fisiopatologia, a infecção compartilha da expressão de microRNAs, mas não há resposta adequada à imunossupressão do tratamento das miosites.<sup>14, 15</sup>

## SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPEDE (SAF) E VASCULITES

O Fenômeno de Lúcio é uma reação hansênica rara que se caracteriza pela oclusão de vasos, vasculite e fenômeno tromboembólicos ocasionados pela presença maciça de bacilos de Hansen e mediada por imunocomplexos. Os anticorpos antifosfolípides (aPLs), implicados na patogenia de fenômenos tromboembólicos relacionadas a SAF, podem estar positivos em pacientes portadores de hanseníase, particularmente nas formas multibacilares, sendo um motivo de confusão diagnóstica particularmente nestas formas. Não está claro o impacto da presença destes anticorpos na prevalência dos eventos vasculares. A talidomida, utilizada no tratamento de RT2 também pode desencadear tromboembos. Deve-se suspeitar do diagnóstico em pacientes com resposta inadequada à terapêutica habitual da doença autoimune.<sup>14, 15</sup>

As vasculites cutâneas e sistêmicas podem ocorrer na infecção e nas RT2. As secundárias à infecção podem ser induzidas pelos lipopolissacarídeos bacterianos, fazem os macrófagos produzirem TNF e IL-1 e estes estimulam as células endoteliais a produzirem IL-6 e o fator III, ambos podendo desencadear a coagulação nos capilares e gerar sintomas como: nódulos subcutâneos, úlceras eritematovioláceas, livedo reticular, poliartralgia, mialgia, edema e a poliarterite nodosa. Marcadores comuns nas vasculites, como o ANCA-Ce o ANCA-P, além dos marcadores inflamatórios elevados e da leucocitose, podem estar presentes. Ademais, a biópsia de pele desempenha um papel importante na elucidação dos casos. A mortalidade é alta e se deve, principalmente a sepse e complicações infecciosas.<sup>14, 15</sup>

### UM MIMETIZADOR MILENAR

Talvez a hanseníase que se manteve através dos tempos possa nos remeter a valores profundamente humanos e sociais: a compaixão e o acolhimento; reconciliando de certa forma a ciência e a espiritualidade ao tratar de temas delicados como o combate ao estigma, o acesso universal à saúde e a inclusão social.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cesetti MV. O risco de hanseníase em pacientes com imunossupressão induzida por medicamentos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas: um estudo de coorte [tese de doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2020. Disponível em: <https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.htmlfunc=downloadInstallers&cat=download&>. Acesso em: 15 dez. 2024.
2. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, Mohanty RK, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One*. 2009;4(5):e5669.
3. Leprosy. In: Dicio, Oxford English Dictionary online. Porto: 7Graus; 2023. Disponível em: <https://www.oed.com/search/dictionary/?scope=Entries&q=leprosy>. Acesso em: 15 dez. 2024.
4. Spigelman M, Rubini M. Paleomicrobiology of leprosy. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
5. Pfrenge S, Neukamm J, Guellil M, Keller M, et al. Mycobacterium leprae diversity and population dynamics in medieval Europe from novel ancient genomes. *BMC Biol*. 2021;19(1):220.
6. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015;45(9):383–93.
7. Maymone MBC, et al. Leprosy: treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):17–30.
8. Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):343–50.
9. Andrade PHA, Oliveira MRM, Morais SMD, Junior FAG. Doenças autoimunes: atualização no diagnóstico e tratamento em clínica geral. *Braz J Implantol Health Sci*. 2024;6:1999–2009.
10. Penna G, et al. Reações hansênicas. In: Talhari S, et al. Hanseníase. 5ª ed. Rio de Janeiro: DiLivros; 2014.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220712\\_pcdt\\_hanseníase.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220712_pcdt_hanseníase.pdf/view). Acesso em: 15 dez. 2024.
12. Neumann AS. Persistência da viabilidade do Mycobacterium leprae em pacientes do mal de Hansen sob tratamento [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2017.
13. Barroso DH, Brandão JGB, Andrade ESN, Correia ACB, Aquino DC, Chen ACR, Vernal S, de Araújo WN, da Mota LMH, Sampaio RNR, Kurizky PS, Gomes CM. Leprosy detection rate in patients under immunosuppression for the treatment of dermatological, rheumatological diseases: systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;21:347.
14. Cruz VA, de Albuquerque CP, Guimarães MFBR, Dionello CF, Ribeiro SLE, de Souza VA, Gomes CM, da Mota LMH. New insights at the interface between leprosy and immune-mediated rheumatic diseases. *Front Med*. 2023;10:1239775.
15. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: a great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37:200–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.002>. Acesso em: 15 dez. 2024.
16. Teixeira Júnior GJA, Silva CEEF, Magalhães V. Application of the diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus to patients with multibacillary leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:85–90.



## REUMATO NA PRÁTICA

**CLARISSA DE QUEIROZ PIMENTEL***Reumatologista e Doutora em Ciências pela FMUSP-SP**Título SBR 2017**Atuação: Consultório de Reumatologia e equipe de Reumatologia do Hospital Sírio Libanês Brasília*

# NAVEGANDO PELAS EVIDÊNCIAS DOS ANTICORPOS ANTIDROGA NA REUMATOLOGIA. ONDE ESTAMOS?

**INTRODUÇÃO: EM BUSCA DO NORTE**

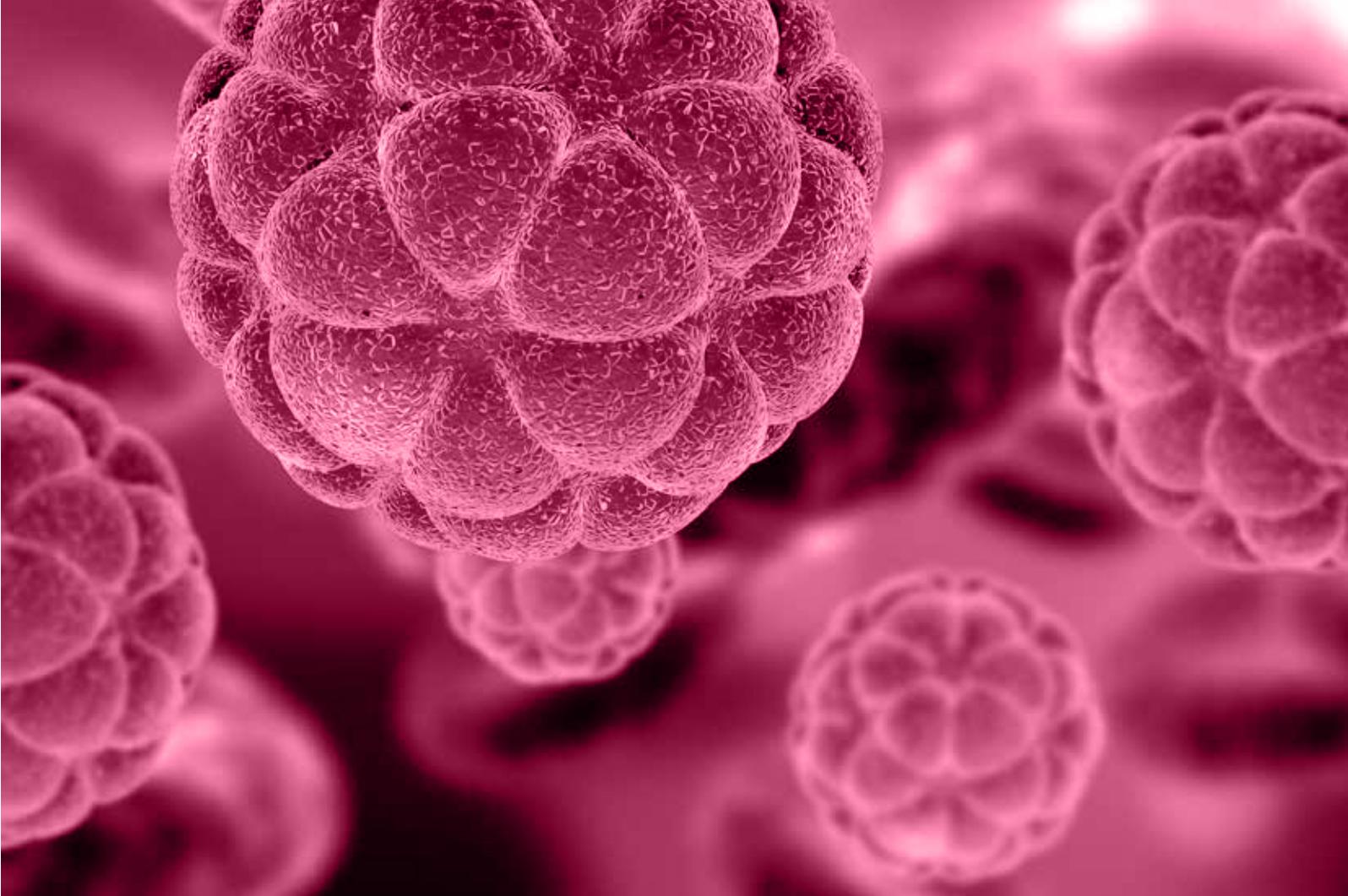
Entre tempos de calma e mares revoltos, buscamos veementemente por uma medicina personalizada, com precisão suficiente para prever resultados e alcançar mais êxito nos tratamentos. Tememos o desconhecido, sofremos com os resultados não tão satisfatórios, buscamos por estratégias práticas e nesse cenário nos deparamos com a seguinte pergunta: a avaliação dos anticorpos antidroga é, de fato, uma solução para o ajuste de rota e otimização da jornada terapêutica dos nossos pacientes? Começamos, pois, a nossa viagem!

## CONCEITO E DEFINIÇÃO: O PONTO DE PARTIDA

A imunogenicidade está relacionada à capacidade de um produto biofarmacêutico de induzir resposta imune resultando na formação de anticorpos antidroga (ADAs).<sup>1</sup> Em geral os ADAs surgem entre 6-12 meses do início da droga,<sup>2,3</sup> embora alguns possam ser detectados precocemente nas primeiras 2-4 semanas.<sup>4,5</sup> São, em geral, do isotipo IgG, podendo ser neutralizantes, impedindo a ligação da droga ao seu receptor e inibindo o seu efeito, ou não neutralizantes, alterando a biodisponibilidade e farmacocinética da droga através da formação de imunocomplexos.<sup>4,5,6</sup> A avaliação dos ADAs não é padronizada na literatura, mas o teste mais amplamente utilizado é o Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).<sup>2-5</sup>

## FATORES RELACIONADOS À FORMAÇÃO DOS ADAS: O MAPA

A imunogenicidade é influenciada por vários fatores, relacionados ao paciente, tipo e status da doença imunomediada, às características da droga e aos tratamentos concomitantes ao imunobiológico. Fatores como polimorfismos de HLA e do gene da interleucina <sup>10</sup>, obesidade, tabagismo e diagnóstico de artrite reumatoide (AR) já foram associados a um maior risco de formação de ADAs.<sup>7,8</sup> Além disso, o status da doença pode influenciar, tendo sido demonstrada uma relação entre alta atividade de doença, menores níveis séricos da droga e maior formação de ADAs. Em relação ao tipo de biológico, considerando comparações indiretas, as drogas quiméricas são as mais imunogênicas, sendo a mais estudada, o infliximabe (IFX). Nesse sentido, altas doses de IFX foram associadas à menor formação de ADAs, provavelmente por induzir tolerância imunológica, e um maior intervalo entre as doses foi relacionado a uma maior formação de ADAs.<sup>2,3,4</sup> Em relação ao uso de medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) concomitantes ao tratamento biológico, estudos demonstraram que o metotrexato (MTX) reduziu a imunogenicidade dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs) em AR, espondiloartrites axiais (EpAx) e artrite psoriásica (APS).<sup>2,3,9,10</sup> Apesar de poucos dados na literatura, em relação aos biossimilares, a imunogenicidade parece ser semelhante à da droga originadora.<sup>8</sup> Na **tabela 1** detalhamos a frequência dos ADAs separada por droga e tipo de doença imunomediada.



**Tabela 1: Frequência de anticorpos antidroga de acordo com o biológico e doença imunomediada**

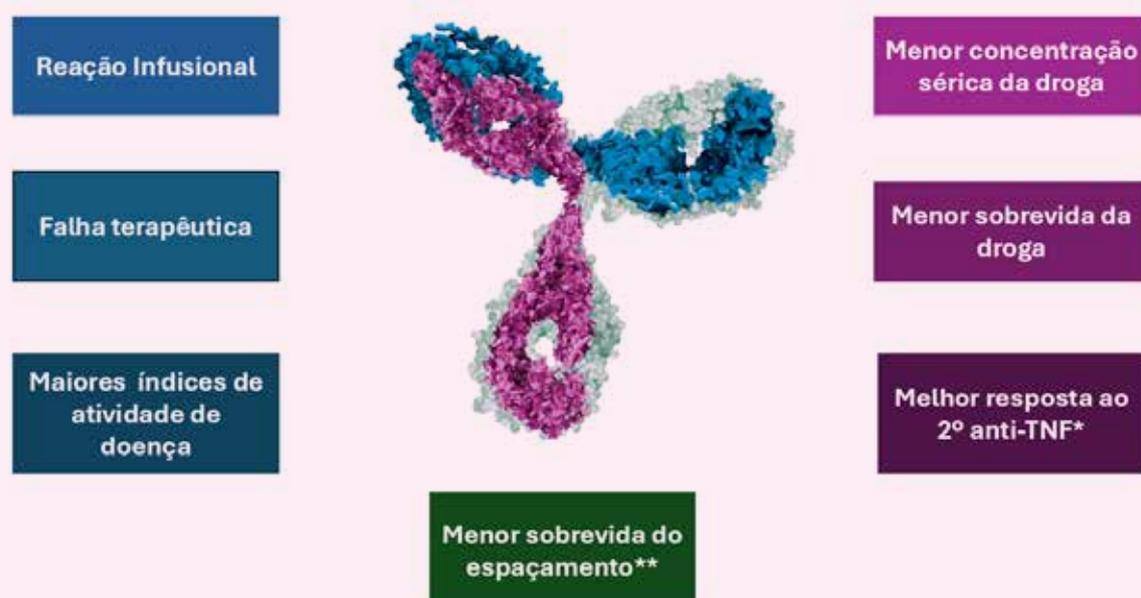
Agente Biológico	AR	APS	AII	EpAax-r	PSO	Intervalo
<b>Abatacepte</b>	2-20% (7)	SD	2-11% (2)	SD	SD	2-20% (9)
<b>Adalimumabe</b>	0-51% (33)	0-54% (8)	6-33% (6)	8-39% (9)	0-51% (12)	0-54% (84)
<b>Adalimumabe biossimilar</b>	31,8-43,2% (4)	SD	SD	SD	36,8-55,2% (2)	31,8-55,2% (6)
<b>Certolizumabe pegol</b>	2,8-37% (7)	SD	SD	SD	21% (1)	3-37% (14)
<b>Etanercepte</b>	0-13% (25)	0% (3)	0-6% (2)	0 (4)	2-5% (5)	0-13% (37)
<b>Etanercepte biossimilar</b>	0,3% (1)	SD	SD	SD	(1) 0	0-0,3% (2)
<b>Golimumabe</b>	2-10% (11)	6% (1)	SD	0-6,4% (2)	SD	0-19% (22)
<b>Infliximabe</b>	8-62% (48)	15-33% (3)	26-42% (2)	6,1-69% (10)	0-41% (12)	0-83% (114)
<b>Infliximabe biossimilares</b>	48,2-53% (3)	SD	SD	25% (1)	SD	22,9-53% (6)
<b>Ixekizumabe</b>	SD	5,2-10,3% (2)	SD	SD	SD	5,2-10,3% (2)
<b>Rituximabe</b>	0-21% (8)	SD	SD	SD	SD	0-21% (8)
<b>Rituximabe biossimilares</b>	10-17,6% (5)	SD	SD	SD	SD	10-17,6% (5)
<b>Secuquinumabe</b>	SD	0-0,35% (6)	SD	0-0,69% (6)	0-1% (8)	0-1% (14)
<b>Tocilizumabe</b>	0-16% (14%)	SD	1-8% (3)	SD	as	0-16% (17)
<b>Ustequinumabe</b>	SD	8-11% (3)	SD	SD	4-8,6% (10)	1-11% (15)

Tabela adaptada de Strand V, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021.8 AR artrite reumatoide; APS artrite psoriásica; EpAax-r espondiloartrite axial radiográfica; AII artrite idiopática juvenil; PSO psoríase; SD sem dados.

## IMPACTO DOS ADAS: PERIGO À VISTA!

Os ADAs já têm sido associados a várias consequências,<sup>12-19</sup> conforme descrito na **figura 1**. Vamos nos aprofundar em algumas delas.

### Consequências dos anticorpos antidroga



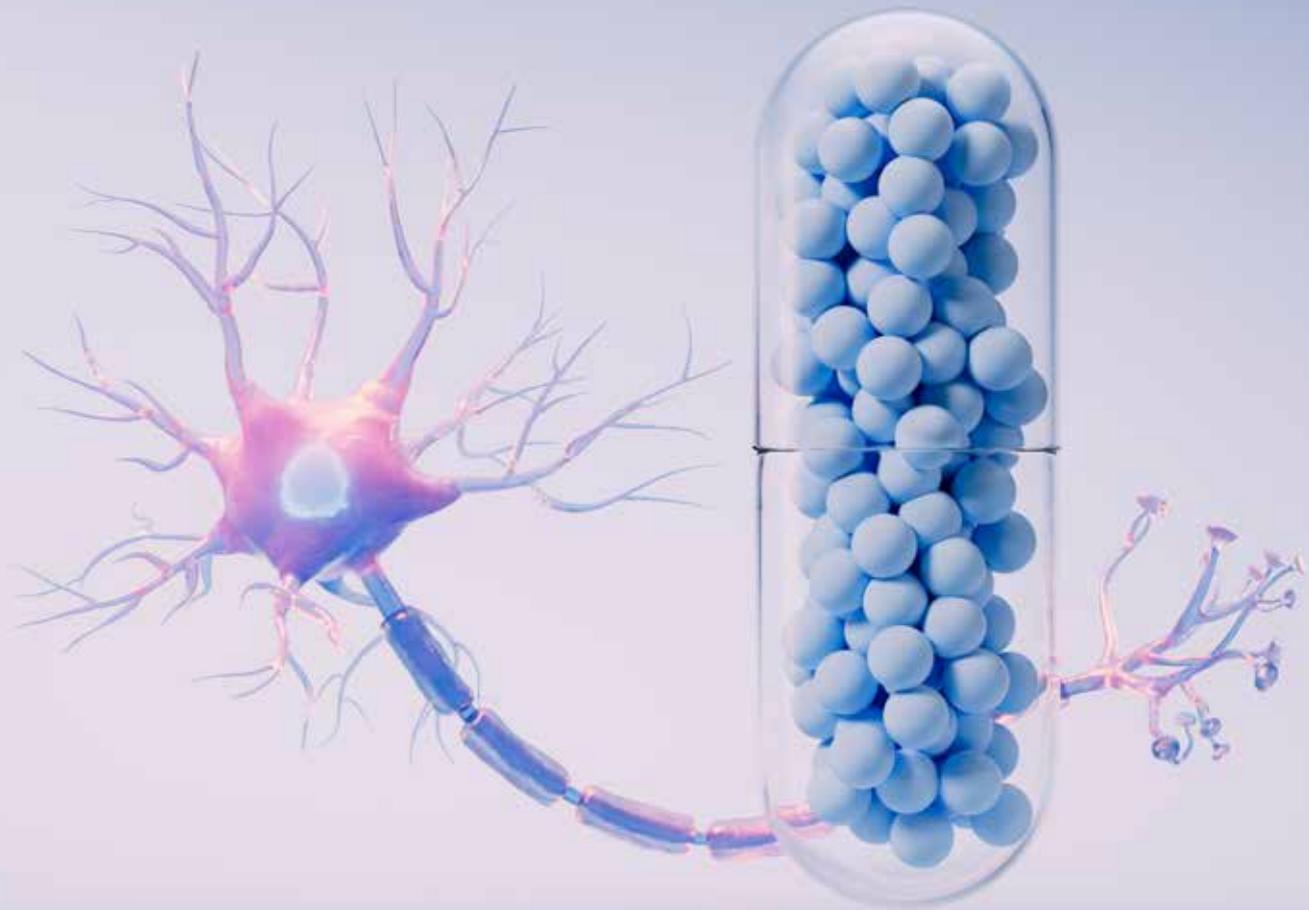
\* dado conflitante na literatura \*\* dado que precisa ser confirmado por estudos prospectivos

### FALHA TERAPÊUTICA

Dados de revisão sistemática e metanálise de 34 estudos e 4273 pacientes com doenças inflamatórias autoimunes, demonstraram uma redução de resposta nos pacientes com ADAs, especialmente nos tratados com IFX (RR 0,37, IC 95% 0,2-0,7;  $p=0,0002$ ).<sup>12</sup> Em outra revisão sistemática e metanálise sobre a imunogenicidade dos anti-TNFs em doenças inflamatórias imunomediadas, os ADAs reduziram a resposta aos anti-TNFs (IFX e adalimumabe (ADL)) em 68%.<sup>13</sup>

### MENOR SOBREVIDA DA DROGA E DO ESPAÇAMENTO DO IFX

Os ADAs também foram relacionados a uma menor sobrevida da droga e à descontinuação precoce do anti-TNF. Dados de Garcês et al.<sup>14</sup> demonstraram uma menor sobrevida do IFX no grupo com ADAs (4,25 anos [IC 95% 3,06-5,43]) em comparação ao grupo negativo (8,19 anos [IC 95% 7,54-8,85];  $p = 0,001$ ). A respeito da sobrevida do espaçamento, estudo publicado recentemente de uma coorte de pacientes com espondiloartrite axial radiográfica (EpAax-r) demonstrou, pela primeira vez, uma menor sobrevida do espaçamento do IFX nos pacientes com anticorpos anti-infliximabe comparados ao grupo negativo (9,9 meses [IC 95% 4,0-15,8] versus 63,4 meses [IC 95% 27,9-98,8];  $p = 0,004$ ).<sup>17</sup>



### MELHOR RESPOSTA AO SEGUNDO ANTI-TNF

Apesar de ser um dado controverso na literatura, a presença de ADAs em coortes de AR18 e de EpAax-r,<sup>19</sup> utilizando vários anti-TNFs, foi preditora de uma melhor resposta clínica ao segundo anti-TNF. Nesse contexto, a falha não relacionada ao anticorpo pode dever-se à falta de resposta ao mecanismo de ação, e a troca de classe pode ser mais apropriada para esse grupo de pacientes.

### APLICAÇÕES PRÁTICAS: A BÚSSOLA

O princípio da utilização dos dados de concentração sérica da droga e dos ADAs para otimização terapêutica caracteriza-se como o therapeutic drug monitoring (TDM). De acordo com as evidências disponíveis, o EULAR recomenda o uso do TDM em pacientes com doenças reumatológicas

imunomediadas em resposta a determinados cenários clínicos, o que denominaram de TDM reativo. O primeiro ponto a ser considerado seria na falha terapêutica, com o objetivo de entender o mecanismo de falha (se relacionada ou não aos ADAs). Neste caso, pode-se precocemente trocar o tratamento e otimizar a melhora clínica dos pacientes, além de considerar a troca para uma droga menos imunogênica. Outro ponto seria no caso de reações infusionais não graves, em que, na ausência de ADAs com resposta clínica adequada, a medicação poderia ser mantida. Outra aplicabilidade seria no contexto de pacientes em remissão sustentada, que podem se beneficiar do espaçamento do biológico. O uso da concentração sérica da droga para guiar a dose do biológico ainda não é recomendado devido à falta de uma faixa terapêutica ótima identificada para a maioria das drogas.<sup>20</sup>

## **DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS: RUMO A NOVOS DESCOBRIMENTOS**

Apesar das evidências discutidas anteriormente, os estudos ainda apresentam uma heterogeneidade importante, principalmente relacionada à falta de padronização dos testes utilizados, momentos de coleta das amostras e limites relacionados à concentração sérica da droga e dos ADAs. Além disso, necessitamos de mais análises prospectivas, estudos randomizados e análises de custoefetividade, a fim de estabelecer a aplicabilidade prática desta avaliação de maneira ampla e efetiva.

## **CONCLUSÃO: A CHEGADA**

À procura por respostas, navegamos brevemente nesse mar de evidências sobre a avaliação dos ADAs na reumatologia. Encontramos alguns mapas que podem nos direcionar, mas também passamos por águas escuras, que limitam a nossa visão e nos causam insegurança. Sabemos dos impactos inequívocos dos ADAs nas reações infusionais e falha terapêutica, mas ainda precisamos esclarecer a sua influência no tratamento subsequente e no espaçamento da droga. Diante disso, até o momento, recomenda-se o uso do TDM na reumatologia em resposta a cenários clínicos específicos, como falha terapêutica, reação infusional e no caso de pacientes em remissão sustentada que possam se beneficiar do espaçamento. Esta viagem termina por aqui, mas seguimos na expectativa de novas evidências a fim de melhorar a resposta clínica dos nossos pacientes e reduzir os efeitos adversos do tratamento.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mehta P. What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis? *Front Immunol.* 2020; 11:589.
- 2- van Schouwenburg PA. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):164–72.
- 3- Prado MS. Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(9):985–95.
- 4- Atiqi S. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol.* 2020; 11:312.
- 5- Vaisman-Mentesh A. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Front Immunol.* 2020; 11:1951.
- 6- Bodio C. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102509.
- 7- Kharlamova N. Drug Tolerant Anti-drug Antibody Assay for Infliximab Treatment in Clinical Practice Identifies Positive Cases Earlier. *Front Immunol.* 2020; 11:1365.
- 8- Strand V. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):81–97.
- 9- Jani M. The role of MIMCDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):213–22.
- 10- Lindström U. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csMIMCDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1410–8
- 11- Strand V. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299–316.
- 12- Pecoraro V. The impact of immunogenicity of TNF $\alpha$  inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):564–75.
- 13- Garcês S. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1947–55.
- 14- Plasencia C. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1955–60.
- 15- Patil A. Anti-drug antibodies and low serum trough infliximab levels correlate with disease activity measures in spondyloarthritis patients on an as-needed infliximab treatment. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(9):1638–43.
- 16- Ducourau E. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3): R105.
- 17- Pimentel CQ. Long-Term Follow-Up of Anti-Infliximab Antibodies in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Marker of Drug Survival and Tapering. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Oct;76(10):1488-1500.
- 18- Jamnitski A. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):284–8.
- 19- Plasencia C. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4): R79.
- 20- Kriedkaert CL. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023; 82:65-73.



## REUMATO NA ACADEMIA

**ANA KARLA GUEDES**

*Reumatologista assistente do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba*

*Doutora pelo Programa de Saúde Baseada em Evidências da UNIFESP*

*Membro da Comissão de Epidemiologia da SBR*

*Editadora-associada da Revista Advances in Rheumatology*

# COMO INTERPRETAR UMA METANÁLISE?

## INTRODUÇÃO

Por muitos anos, a prática médica foi embasada por estudos *in vitro*, livros-texto, opiniões de especialistas e estudos fisiopatológicos.<sup>1</sup> Com o conhecimento e aprofundamento da saúde baseada em evidências (SBE), a tomada de decisão passou a ser fundamentada em evidências científicas, julgamento crítico, preferências do paciente e questões de custo efetividade.<sup>2</sup>

A SBE representa o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica. Desta forma, a SBE é conceituada como o uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível de pesquisa de cuidados médicos aplicada ao paciente.<sup>3-5</sup>

## REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática (RS) é um estudo secundário que aplica métodos rigorosos, transparentes e reprodutíveis para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos primários, com o objetivo de responder a uma questão de pesquisa específica.<sup>2,6</sup> É uma ferramenta valiosa para profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas em saúde, permitindo reunir e sintetizar uma grande quantidade de informações de maneira eficiente, proporcionando uma visão abrangente e atualizada dos resultados disponíveis e acelerando o processo de tomada de decisão.<sup>7</sup>

Historicamente, as revisões sistemáticas e metanálises ganharam destaque nas últimas décadas, especialmente com o aumento exponencial da produção científica. A metodologia dessas revisões evoluiu para incluir estratégias rigorosas de busca e seleção de estudos, bem como técnicas estatísticas avançadas para a síntese dos dados.<sup>8</sup>

Os fundamentos de uma RS incluem a formulação de uma pergunta clara e bem definida, geralmente utilizando o formato PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfecho). A seguir, realiza-se uma busca abrangente da literatura, utilizando critérios de elegibilidade explícitos para incluir ou excluir estudos. A extração de dados, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a avaliação da qualidade do corpo da evidência gerada são etapas cruciais da revisão sistemática.<sup>6,9,10</sup>

A RS com metanálise possibilita uma síntese quantitativa dos estudos incluídos na revisão. Define-se a metanálise como uma ferramenta estatística que integra os resultados de dois ou mais estudos considerados “combináveis”, para fornecer uma estimativa global do efeito.<sup>2,9,11</sup>

As revisões sistemáticas e metanálises possuem uma ampla aplicabilidade, abrangendo, desde a avaliação da eficácia de intervenções e a acurácia de novos testes diagnósticos, até a previsão de prognóstico. Elas são particularmente valiosas no contexto em que os estudos individuais apresentam resultados conflitantes ou insuficientes para gerar conclusões robustas, contribuindo para uma síntese mais confiável das evidências disponíveis.<sup>3,4,12</sup>



## FOREST PLOT

O gráfico de floresta ou forest plot é uma representação gráfica dos resultados de uma meta-análise, permitindo a visualização dos efeitos de diferentes estudos e a síntese dos dados.<sup>2,6,13</sup>

Para a análise do gráfico de floresta, devemos compreender os seus componentes e medidas de associação:<sup>14,15</sup>

- Eixo horizontal: representa a medida de efeito, como risco relativo (RR), odds ratio (OR), diferença média (MD) ou diferença de média padronizada (SMD).

- Quadrados e linhas horizontais: cada quadrado representa a estimativa de efeito de um estudo individual, enquanto as linhas horizontais indicam o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. A extensão da linha reflete a precisão do estudo; portanto, linhas mais curtas indicam maior precisão. O tamanho do quadrado traduz o peso do estudo na metanálise, geralmente baseado no tamanho da amostra e na variabilidade dos dados. Estudos com um número maior de participantes ou menor variabilidade são representados por quadrados maiores, indicando maior influência no cálculo do efeito combinado.

- Diamante: representa a estimativa combinada da metanálise. A largura do diamante indica o IC da estimativa combinada. Para a interpretação, se o diamante não cruza a linha vertical de efeito nulo (geralmente 1 para RR e OR, ou 0 para MD), a estimativa combinada é estatisticamente significativa.

A Figura 1 representa um forest plot fictício, criado para ilustrar os seus elementos essenciais, conforme a descrição acima.

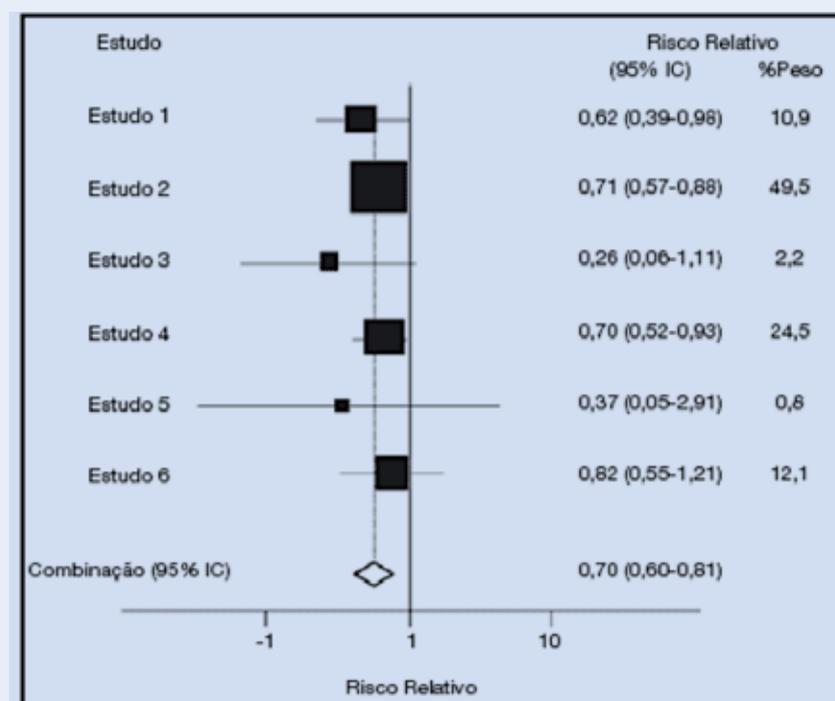
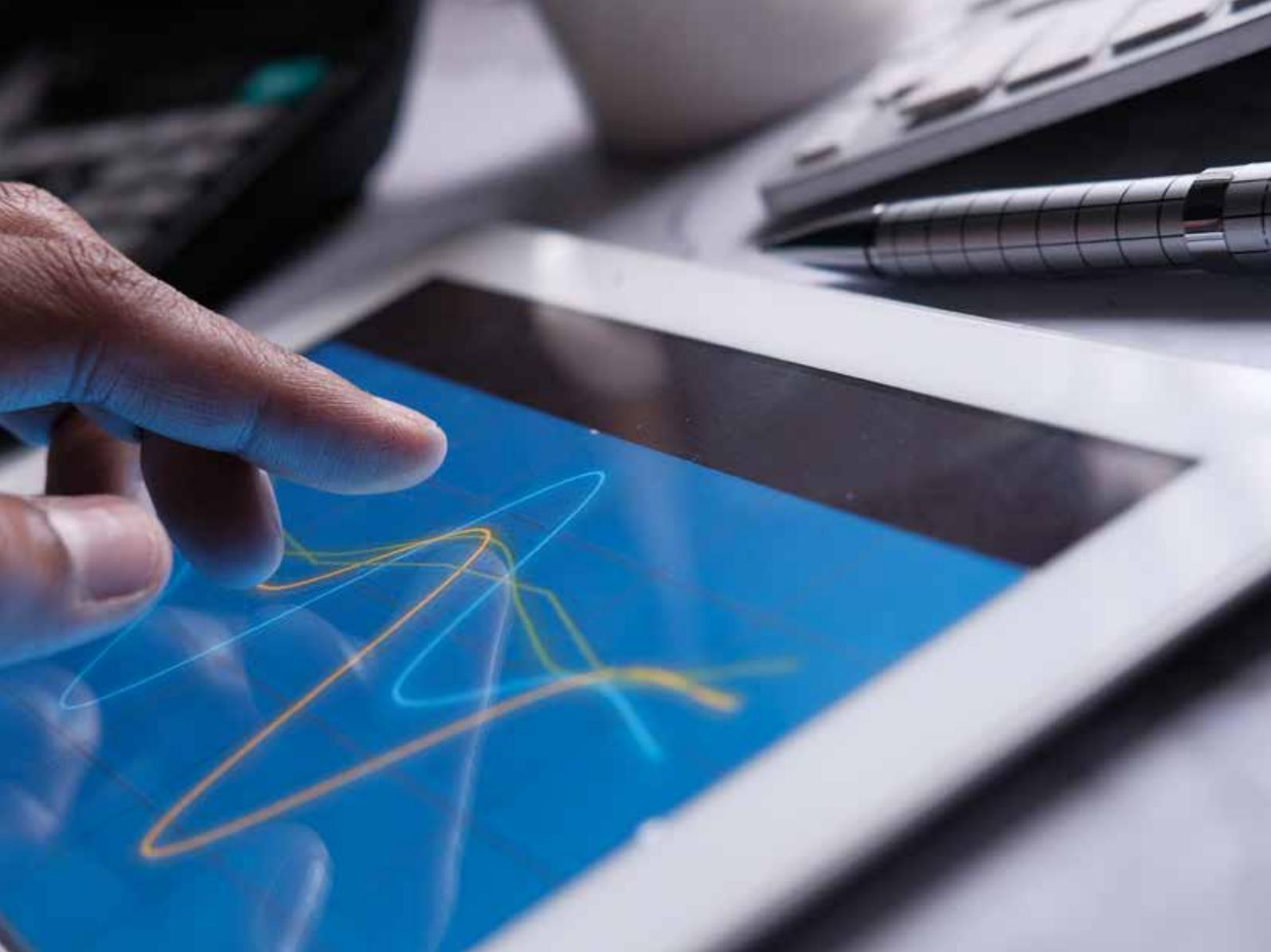


Figura 1 - Metanálise Hipotética de Estudos Aleatorizados



Portanto, os forest plots são ferramentas visuais amplamente utilizadas em metanálises para representar graficamente os resultados de estudos individuais e o efeito combinado de uma intervenção ou exposição. Embora sejam extremamente úteis para a síntese e rápida comunicação dos achados, eles possuem algumas limitações importantes, como incapacidade de avaliar viés de publicação (estudos com resultados negativos ou não significativos podem estar ausentes da análise, o que pode superestimar o efeito combinado; o funnel plot é a ferramenta utilizada para avaliar o viés de publicação) e impossibilidade de demonstrar a variabilidade dos resultados ao longo do tempo.<sup>16,17</sup>

### **ANÁLISE DA HETEROGENEIDADE**

Para interpretar uma metanálise, o leitor deve conhecer a variabilidade que os resultados dos estudos apresentam e o quanto esse achado poderá repercutir no resultado. Analisar a heterogeneidade é crucial para entender a consistência dos resultados e a confiabilidade das conclusões da metanálise.<sup>18,19</sup> A variabilidade entre os estudos pode ser observada pela dispersão dos pontos e linhas horizontais no forest plot. A sobreposição dos intervalos de confiança indica menor heterogeneidade.<sup>2</sup>



**São descritos três tipos de heterogeneidade:<sup>4,9</sup>**

- **Clínica:** refere-se aos participantes, intervenções, desfechos;
- **Metodológica:** pode ser atribuída ao desenho dos estudos, risco de viés, ferramentas de avaliação dos resultados;
- **Estatística:** atribui-se à variabilidade nos efeitos estimados entre os estudos. As técnicas estatísticas usadas para identificar a heterogeneidade se propõem a explicar se as diferenças nos resultados podem ou não ser explicadas pelo acaso. A quantificação da heterogeneidade ou inconsistência entre os estudos pode ser feita pelos testes a seguir:
  - **Teste Q de Cochran:** avalia se as diferenças entre os estudos são maiores do que o esperado pelo acaso. Fórmula:  $Q = \sum (w_i(\theta_i - \theta)^2)$ , onde  $w_i$  é o peso do estudo  $i$ ,  $\theta_i$  é o efeito estimado do estudo  $i$ , e  $\theta$  é o efeito combinado. Este teste é um dos mais empregados para avaliar a significância da heterogeneidade, e um valor de  $p < 0,10$  sugere heterogeneidade significativa.<sup>20</sup>
  - **Estatística  $I^2$  (teste de inconsistência de Higgins):** quantifica a magnitude da inconsistência e, portanto, a proporção da variância total que é devida à heterogeneidade. Fórmula:  $I^2 = ((Q - df) / Q) * 100\%$ , onde  $Q$  é a estatística  $Q$  e  $df$  são os graus de liberdade. O teste é interpretado de acordo com um ponto de corte definido no protocolo. Geralmente é interpretado da seguinte forma: 0-25%: indica heterogeneidade baixa; 25-50%: pode representar heterogeneidade moderada; acima de 50%: pode significar heterogeneidade substancial e acima de 75%: heterogeneidade considerável.<sup>2,21,22</sup>
  - **Tau<sup>2</sup>:** estima a variância entre estudos em modelos de efeitos aleatórios. Valores maiores indicam maior heterogeneidade.<sup>2</sup>

Resumidamente, ao analisar a inconsistência de uma metanálise, devemos considerar os seguintes pontos-chave: heterogeneidade estatística, sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos individuais e direção das estimativas de efeito no forest plot.

Diante de alta heterogeneidade em uma metanálise, é essencial identificar suas possíveis fontes. Os passos seguintes são importantes para explorar a heterogeneidade:

#### **1- Entender os modelos estatísticos de análise:<sup>23</sup>**

Efeito fixo: assume que todos os estudos estimam o mesmo efeito verdadeiro. É utilizado quando a heterogeneidade é menor que 50%.  
Efeitos aleatórios: permite que o efeito verdadeiro varie entre os estudos. É recomendado quando há heterogeneidade significativa.



**2- Realizar análise de subgrupos:** pode ajudar a identificar fatores de heterogeneidade, considerando diferenças na população ou problema (idade, gênero, gravidade da doença, duração da condição clínica), diferenças na intervenção (esquema posológico, via de administração, duração do tratamento).<sup>2,19</sup>

**3- Aplicar modelos de meta-regressão:** para avaliar o efeito de múltiplos fatores na heterogeneidade em metanálises com, no mínimo, 10 estudos. É semelhante à técnica de regressão, empregada rotineiramente nas pesquisas originais, para avaliar a relação entre uma ou mais covariáveis com a variável-desfecho. A metarregressão se propõe a explicar a heterogeneidade a partir de variáveis contínuas.<sup>24</sup>

**4- Desenvolver análise de sensibilidade:** consiste em repetir a análise excluindo estudos específicos, como aqueles com alto risco de viés ou outliers. Dessa forma, permite avaliar a robustez dos resultados da metanálise.<sup>2,22</sup>

## CONCLUSÕES

A interpretação de uma metanálise requer um equilíbrio entre o rigor estatístico e a relevância clínica e deve ser feita no contexto da pergunta da pesquisa original e das limitações inerentes aos estudos incluídos. O forest plot ilustra como diferentes estudos individuais contribuem para um efeito combinado e permite avaliar rapidamente a direção e a consistência dos resultados de uma metanálise. Contudo, é importante não superestimar a precisão ou a generalização dos resultados, especialmente na presença de heterogeneidade significativa.

Uma avaliação cuidadosa da heterogeneidade aumenta a confiabilidade e a aplicabilidade das conclusões da metanálise na prática clínica e na pesquisa. Na presença de heterogeneidade substancial, deve-se explorar suas fontes, conduzir análises de sensibilidade, subgrupos ou metarregressão e reavaliar o efeito combinado para verificar mudanças na magnitude ou direção do efeito.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*. 2016 Aug;21(4):125–7.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019.
3. Zaccagnini M, Li J. How to Conduct a Systematic Review and Meta-Analysis: A Guide for Clinicians. *Respir Care*. 2023 Sep;68(9):1295–308.
4. Higgins JPT TJJCMLTPMWV, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
5. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007 Mar;6(1):1–4.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339(jul21 1):b2535–b2535.
7. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *The Lancet*. 2009 Jul;374(9683):86–9.
8. Tricco AC, Tetzlaff J, Moher D. The art and science of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol*. 2011 Jan;64(1):11–20.
9. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing Data and Undertaking Meta-Analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2008. p. 243–96.
10. Brignardello-Petersen R, Santesso N, Guyatt GH. Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. *Am J Epidemiol*. 2024 Jul 20;
11. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley; 2009.
12. Glass G V. *Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research*. Educational Researcher. 1976 Nov 30;5(10):3–8.
13. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley; 2009.
14. Lewis S. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1479–80.
15. Sedgwick P. How to read a forest plot in a meta-analysis: *BMJ*. 2015 Jul 24;h4028.
16. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Rothstein HR. Reasons or excuses for avoiding meta-analysis in forest plots. *BMJ*. 2008 Jun 21;336(7658):1413–5.
17. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343(jul22 1):d4002–d4002.
18. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007 Nov 3;335(7626):914–6.
19. Kontopantelis E, Springate DA, Reeves D. A Re-Analysis of the Cochrane Library Data: The Dangers of Unobserved Heterogeneity in Meta-Analyses. *PLoS One*. 2013 Jul 26;8(7):e69930.
20. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2019 Mar 6;10(1):83–98.
21. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I<sup>2</sup> in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Dec 27;8(1):79.
22. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
23. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011 Feb 10;342(feb10 2):d549–d549.
24. Baker WL, Michael White C, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract*. 2009 Oct;63(10):1426–34.



## PONTO DE VISTA



**PAULA CRISTINA MONTINA**

*Médica Reumatologista*

*Coordenadora da Comissão de Mídias*

*da Sociedade Reumatologia de Brasília*

# BEM-VINDOS À REUMATOLOGIA: UMA JORNADA DE EMPATIA E IMPACTO

## INTRODUÇÃO

A reumatologia, enquanto especialidade médica, vai muito além do simples diagnóstico e tratamento de doenças crônicas. Ela exige, sobretudo, uma compreensão profunda da complexidade humana, da empatia e da resiliência. Ao iniciar minha trajetória como reumatologista, não pude deixar de perceber que cada paciente é uma história única, com dores, desafios e também com esperanças. Como residentes e recém-formados que entram nesse mundo, todos enfrentamos desafios e descobertas que, ao mesmo tempo, nos moldam como médicos e seres humanos.

Ao longo dessa jornada, fui confrontado com a quantidade imensa de informações necessárias para dominar a especialidade, além da constante necessidade de atualização, um desafio que não se restringe apenas aos primeiros anos da prática clínica. A reumatologia é um campo dinâmico, com novos tratamentos e terapias constantemente emergindo, o que exige um compromisso contínuo com o estudo e a educação. Contudo, esse desafio se revelou uma das maiores conquistas da minha jornada: a descoberta de como o aprendizado constante não apenas amplia o conhecimento, mas também fortalece a confiança em minha prática clínica.

Outro grande desafio é estabelecer uma relação de confiança com os pacientes. Muitos dos que chegam ao consultório enfrentam doenças crônicas complexas, que não se limitam a afetar o corpo, mas também a mente e o emocional. A artrite reumatoide, o lúpus e a espondilite anquilosante são apenas alguns exemplos de doenças que exigem, além de um diagnóstico preciso, um acompanhamento contínuo e empático. A habilidade de ouvir e compreender as dificuldades dos pacientes vai além do simples tratamento médico, se tornando, muitas vezes, a base para uma recuperação eficaz.

O contato diário com a dor e com a fragilidade humana traz um peso emocional significativo, mas também uma grande recompensa: ver a melhora na qualidade de vida de um paciente, perceber que a dor foi aliviada, ou até mesmo observar a devolução de uma rotina que parecia impossível. Essa capacidade de gerar impacto real na vida de alguém é o que impulsiona a paixão por essa especialidade.





Além do atendimento clínico, a reumatologia oferece vastas possibilidades em áreas como a pesquisa científica e a educação. A constante evolução dos tratamentos, como os medicamentos biológicos e as terapias personalizadas, tornou-se um campo fértil para contribuições inovadoras. O envolvimento com a pesquisa, tanto em estudos clínicos quanto em novas abordagens terapêuticas, não só eleva a prática clínica, mas também oferece uma contribuição significativa para o avanço da especialidade.

Em um cenário médico em constante mudança, manter-se atualizado é indispensável. As sociedades regionais como a Sociedade Reumatologia de Brasília e nacional como a Sociedade Brasileira de Reumatologia oferecem cursos, congressos e publicações que garantem acesso ao que há de mais recente na especialidade. Além disso, essas instituições são plataformas para networking, onde é possível trocar experiências e construir parcerias. Outro ponto crucial é o preparo para a prova de título de especialista. Esse processo exige dedicação e é um marco importante na carreira. Ele não apenas chancela sua formação, mas também assegura um padrão de excelência na prática profissional e reconhecimento na prática clínica.

Outro aspecto fundamental dessa jornada é a importância da colaboração com outros profissionais da saúde. A reumatologia não é uma prática isolada, mas, ao contrário, requer a integração com fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e outros especialistas para proporcionar um atendimento integral e humanizado ao paciente. As trocas interdisciplinares têm sido uma das maiores fontes de aprendizado e evolução para minha prática, destacando a importância de uma rede de apoio bem estruturada em prol do paciente.

Ser reumatologista é um exercício constante de aprendizado, adaptação e humanização. A jornada é repleta de desafios, mas também de conquistas que, passo a passo, vão moldando nossa carreira. Cada caso clínico nos ensina algo novo e cada paciente, com suas experiências e expectativas, nos oferece a oportunidade de crescer, tanto como médicos quanto como seres humanos. A especialidade é rica em possibilidades: desde o atendimento clínico direto até a pesquisa científica e o ensino de novos profissionais. Em todos esses caminhos, os reumatologistas têm o poder de deixar uma marca profunda na vida das pessoas.

Aos novos reumatologistas, cabe a responsabilidade de manter o dinamismo da especialidade, com o objetivo de continuar inovando e impactando a vida dos pacientes de maneira positiva. Esta é uma carreira que exige paixão, humildade, dedicação e, acima de tudo, a coragem de fazer a diferença. Afinal, mais do que médicos, somos agentes de transformação, capazes de aliviar dores e devolver qualidade de vida. Em cada passo dado, contribuimos para o fortalecimento e a inovação da reumatologia, deixando um legado que transcende os consultórios e impacta toda a sociedade.





**SOCIEDADE DE  
REUMATOLOGIA  
DE BRASÍLIA**

