

Freio na corrosão

A artrite reumatóide não tem cura, mas a descoberta de marcadores biológicos está ajudando a ampliar o resultado dos tratamentos

FABRÍCIO MARQUES

N

o início, os sintomas são vagos. Despontam dores, cansaço e emagrecimento. Em seguida, as articulações das mãos infla-

mam. Progressivamente, o incômodo compromete juntas em todo o corpo. Pode haver deformações e, na parcela de casos mais graves, incapacidade física. Para uma em cada dez vítimas da artrite reumatóide, tarefas singelas como sair da cama ou se vestir são estações de um calvário particular. A doença, que atinge um exército de 1,8 milhão de brasileiros, resulta de um processo inflamatório corrosivo nas articulações desferido pelo próprio sistema imunológico do paciente. Conforme avançam na compreensão da moléstia, os pesquisadores constataam que o quebra-cabeça tem mais peças do que se calculava. Sabe-se que há uma contribuição genética importante e que fatores ambientais também são necessários para desencadeá-la, mas não se conhece ao certo a seqüência de eventos que deflagra a agressão. Na ausência de respostas sobre as causas, uma linha de investigação prolífica tem sido a identificação precoce das vítimas que vão apresentar evolução mais grave – e que merecem ser tratadas com remédios que podem custar até R\$ 5 mil mensais – e aquelas cujos sintomas são controláveis por drogas mais simples.

Pesquisas realizadas em várias universidades do país dedicam-se a procurar sinais genéticos ou biológicos que permitam antever a eclosão da doença ou mostrar quem sofrerá a forma mais agressiva. Manoel Bértolo, professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), está concluindo um estudo que rastreará marcadores genéticos da artrite reumatóide em brasileiros com ascendência

africana. O estudo deve ser concluído até o final do ano, mas a equipe de Bértolo já observou que os marcadores são diferentes dos encontrados numa amostra de 60 pacientes de ascendência européia, analisada em 1996. Ambos os estudos pesquisam a classe de genes ligada à histocompatibilidade imunológica que, sabe-se há décadas, tem um papel no surgimento de diversos males reumáticos.

Polimorfismo - Tais genes, situados no braço curto do cromossomo 6, codificam as moléculas HLA (antígeno leucocitário humano). Estas moléculas são altamente polimórficas, ou seja, podem apresentar-se com várias configurações (seqüências de aminoácidos) diferentes. A literatura internacional indica que o alelo HLA-DR4, uma dessas configurações, está vinculado à doença em diferentes populações e etnias, mas em outros grupos também observou-se um aumento de freqüência do alelo HLA-DR1 nos pacientes. Em 1993 encontrou-se uma seqüência de aminoácidos na região 70-74 da molécula do HLA-DR que seria comum a todos os alelos vinculados à artrite reumatóide – entre eles, os mais comuns são o DRB1*0101, *0404 e *0401. Este pequeno trecho recebeu o nome de epítipo compartilhado e é alvo de intensa pesquisa para compreender sua associação com a doença. Mas, em populações africanas, essa seqüência não está ligada à moléstia, abrindo a suspeita de que existem outros genes envolvidos. A incidência da artrite reumatóide varia entre grupos populacionais diferentes. Certas tribos indígenas norte-americanas têm prevalência de 10%. No Brasil, os estudos encontraram uma prevalência de 0,2% até 1,0%.

As pesquisas de Bértolo buscam, de forma pioneira, as raízes genéticas do problema nos brasileiros. “Não adianta mirar-se em estudos de polimorfismo feitos em outros países, pois os mar-



cadores genéticos variam segundo o grupo populacional”, diz Bértolo. No estudo feito com os brasileiros descendentes de europeus a equipe de Bértolo concluiu que os alelos HLA-DRB1*0101 e *0102 estavam associados com a suscetibilidade da artrite reumatóide, enquanto os alelos HLA-DRB1*0401 e *0404 estavam vinculados às formas mais graves da doença. Já na pesquisa feita com os afro-brasileiros, dados preliminares sugerem que o HLA-DRB1*09 é que está vinculado à suscetibilidade da moléstia.

A investigação das origens genéticas da artrite reumatóide será alvo de uma pesquisa nacional, prevista para iniciar-se em 2006. Equipes das universidades de Brasília, Federal do Rio Grande do Sul, Federal do Ceará, Federal de São Paulo (Unifesp) e Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, vão acompanhar 300 pacientes. Cada centro estudará pelo menos cinco genes polimórficos relevantes na compreensão dos mecanismos da doença. “O objetivo é conjugar genes com influência parcial para obter um painel que dê respostas de maior utilidade clínica”, diz Luis Eduardo Coelho Andrade, professor de reumatologia da Unifesp, que vai coordenar o estudo.

Consórcios de pesquisadores de várias partes do mundo tentam desvendar o intrincado processo que conduz à doença. No caso dos países em desenvolvimento, a procura de marcadores tem importância extra. Como o custo das terapias tem um peso crescente no

orçamento de saúde, conhecer o tratamento adequado para cada tipo de paciente é uma forma de racionalizar gastos e oferecer assistência a mais vítimas. Há uma classe de medicamentos que bloqueia uma proteína chamada fator de necrose tumoral, causadora de grande parte da inflamação e da dor nas articulações. Pesquisa da Universidade de Nebraska revelou melhora de 20% dos pacientes graves que não respondiam à cortisona. O tratamento custa R\$ 5 mil mensais.

Apenas uma parcela das vítimas precisa de drogas como essa. Ministradas precocemente, elas evitam a evolução mais dramática da doença. Os pesquisadores buscam ferramentas que distingam esses pacientes da imensa maioria que consegue controlar os sintomas recorrendo a antiinflamatórios e corticóides. Estudo realizado pela Unifesp calculou em R\$ 1.100,00 o custo anual por paciente de artrite reumatóide atendido pelo SUS. O levantamento levou em conta, entre outros, gastos ambulatoriais e de internação, além do custo dos remédios, que corresponde a 70% do total. Os R\$ 1.100,00 parecem pouco

quando comparados aos custos dos pacientes em outros países. Na Inglaterra e na França esse gasto chega a US\$ 9,3 mil (cerca de R\$ 22,3 mil). Mas se trata de um gasto considerável no limitado orçamento de saúde brasileiro.

N

ão se sabe ao certo quantas das 900 mil presumíveis vítimas brasileiras da doença têm acesso a tratamento adequado, mas um cálculo feito pe-

la Unifesp analisou dois cenários. Num deles, 20% dos pacientes estariam recebendo tratamento no SUS. Nesse caso o custo seria de R\$ 92 milhões por ano, ou 0,2% do orçamento para uma única moléstia. Num outro cenário, o índice dos bem atendidos chegaria a 70%. O custo seria de R\$ 300 milhões anuais, ou 0,63% do orçamento de saúde. “É essencial racionalizar gastos”, diz Marcos Bosi Ferraz, diretor do Centro Paulista de Economia da Saúde (CPES), da Unifesp, que orientou a pesquisa, defendida como dissertação de mestrado do médico Gustavo Chermont.

A artrite reumatóide costuma ser denominada impropriamente apenas de artrite e, às vezes, é confundida com outra doença, a artrose. Mas artrite é um nome genérico de qualquer inflamação que acometa as juntas. Há, por exemplo, artrites provocadas por lesões traumáticas, pela gota ou por bactérias. Essas são pouco comuns e atingem com maior frequência os homens. Já a artrite reumatóide é uma moléstia autoimune, que não distingue sexo, mas tem picos de incidência em mulheres entre 50 e 70 anos. A artrose, por sua vez, é um desgaste das juntas relacionado sobretudo à idade avançada.

O papel de um outro tipo de marcador da doença foi o objeto de uma tese de doutorado defendida em julho passado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo reumatologista Charles Lubianca Kohem. O marcador é o CCR5, um receptor de proteínas que leva os leucócitos a sair do sangue e rumarem para as articulações. Algumas pessoas têm uma mutação genética que as leva a não expressar esse receptor. A pesquisa de Kohem comparou 92 vítimas da artrite reumatóide com 160 pessoas saudáveis para saber se os portadores dessa mutação estariam imunes à doença ou a desenvolveriam de forma mais branda. Não foram, contudo, observadas diferenças

Destruição precoce

Há três mil anos, um terço das populações adultas de pescadores, coletores e caçadores que viviam no litoral do Rio de Janeiro poderia sofrer de artrose, a destruição progressiva dos tecidos das articulações que pode prejudicar os movimentos. Atualmente o desgaste da cartilagem das mãos, braços, coluna vertebral, quadril, joelhos ou pés costuma se manifestar com maior frequência a partir dos 50 anos, mas naqueles tempos seus primeiros sinais poderiam aparecer bem mais cedo, antes dos 30 anos. A artrose precoce era um resultado do desgaste das articulações promovido pelas atividades cotidianas desses grupos pré-históricos, de acordo com os estudos conduzidos por Claudia Rodrigues Carvalho, bioantropóloga do

Museu Nacional da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em seu trabalho de doutorado desenvolvido na Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro.

“Essa pesquisa demonstra que a artrose não é um problema exclusivo do homem contemporâneo”, diz Claudia. Seu trabalho, que se baseia na análise de 78 esqueletos mantidos no museu da UFRJ, indica que os problemas articulares eram mais comuns nos homens que nas mulheres. “Não significa que as mulheres trabalhassem menos”, ressalta. Mas os padrões de artrose e os indicadores de desenvolvimento muscular observados nos esqueletos sugerem que os homens cuidavam das ta-

refas que exigiam mais esforço físico, como remar, moer, triturar, raspar, arrastar redes, carregar objetos pesados ou fazer longas caminhadas. Hoje é o inverso: também chamada de osteoartrite, osteoartrite ou doença articular degenerativa, é mais comum nas mulheres. Por sorte, diferentemente daqueles tempos, atualmente se pode contar com analgésicos, antiinflamatórios, derivados de cortisona ou mesmo cirurgias para aliviar a dor que se intensifica à medida que a cartilagem — uma espécie de almofada entre os ossos — desaparece, causando atrito entre os ossos, que então entram em contato direto.

Havia diferenças também entre as diversas populações estudadas. As arti-

entre os dois grupos. Na pesquisa também foram analisadas amostras do líquido sinovial, que lubrifica a cartilagem das articulações, de oito pacientes com artrite reumatóide. Esse líquido é produzido pela membrana sinovial, o revestimento da parede da cápsula que envolve a articulação. Quando a moléstia eclode, a membrana passa a fabricar uma agressiva substância inflamatória. Constatou-se que havia mais receptores CCR5 no líquido sinovial do que no próprio sangue dos pacientes, sinal de que eles têm um papel na evolução da doença. Trata-se do primeiro estudo desse tipo na população brasileira.

Outro campo de pesquisas é a busca de marcadores de diagnóstico sorológicos, capazes de detectar a existência de anticorpos que agredem o organismo e levam à artrite reumatóide. Em 1948 foi descrito o primeiro auto-anticorpo (anticorpos que atacam o próprio organismo) vinculado à doença. Batizado de fator reumatóide, ele era,

no entanto, pouco específico – aparecia num vasto espectro de patologias. Nas décadas seguintes foram identificados dois auto-anticorpos, contra proteínas epiteliais, relacionados ao ataque às articulações. Nos anos 1990 descobriu-se que os dois anticorpos tinham algo em comum: reagiam contra uma proteína chamada filagrina. Depois constatou-se que a região da célula reconhecida pelo auto-anticorpo era rica num aminoácido, a citrulina. Fechou-se o elo: a filagrina é rica em citrulina.

Identificado este alvo, o peptídeo citrulinado, a indústria pôde desenvolver kits com controle de qualidade para pesquisa dos anticorpos. O teste é conhecido como Anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico, na sigla em inglês) e consegue identificar a doença em estágios iniciais, permitindo o controle dos danos. Essa evolução deu-se nos últimos cinco anos. Tais anticorpos têm sensibilidade de 70% e especificidade de até 95% para artrite reumatóide.

A tese de doutoramento do médico Alberto Max Colonia Nieto, defendida em 2004 na Unifesp, procurou um elo entre a presença dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados e as vítimas mais graves. Constatou-se que a presença dos anticorpos, isoladamente, não é capaz de diferenciar a evolução grave e a benigna. “Mas o tema é polêmico”, diz Coelho Andrade, da Unifesp, orientador da tese. “Estudos fora do Brasil sugerem que pacientes com anticorpos têm evolução mais grave.” Numa dissertação de mestrado defendida neste ano a médica Renata Trigueirinho Alarcón investigou se os doentes apresentavam mais proteína filagrina do que as pessoas saudáveis. Viu-se que, ao contrário, eles têm menos filagrina. Parece paradoxal que a proteína alvo da agressão apareça em quantidade diminuída nas vítimas, mas há outras formas de interpretar esse dado. “O sistema imunológico, quando tem antígeno que se expressa muito, fica tolerante a ele. Mas, quando a expressão é diminuída ou inadequada, pode ocorrer um favorecimento da resposta auto-imune. Pode ser também que o verdadeiro alvo seja uma outra proteína citrulinada e que a filagrina seja uma pista fortuita”, diz Coelho Andrade. Ainda há muitas peças faltando no quebra-cabeça das causas da artrite reumatóide. •



REPRODUÇÃO EDUARDO CESAR

culações dos braços e das pernas – em especial o joelho – começavam a se degenerar relativamente cedo, entre os 20 e 29 anos, nas populações pré-históricas de Ilha Grande e Guaratiba, no litoral sul, e um pouco mais tarde, entre os 30 e 39 anos, nas comunidades de Saquarema, na Região dos Lagos, hoje o paraíso dos surfistas, com suas ondas fortes e águas cristalinas. Tais conclusões sugerem que os antigos mo-

radores de Ilha Grande tinham uma vida mais árdua, com mais exigências físicas – de fato, ainda hoje se trata de uma ilha de difícil acesso e navegação do litoral do Rio. “O grupo que habitou Ilha Grande deve ter navegado com muito mais frequência em águas agitadas que os de Saquarema”, diz a pesquisadora.

Hoje o esforço físico repetitivo – dirigir muito ou passar muitas horas

Populações antigas do litoral fluminense sofriam de artrose já a partir dos 20 anos

digitando no computador, por exemplo – também pode lesar tendões e articulações. Pouco comum antes dos 40 anos, mas freqüente a partir dos 60 e predominante nos octogenários, essa doença pode ser agravada por uma peculiaridade do mundo moderno, a obesidade, já que o excesso de peso força o desgaste das articulações, especialmente dos joelhos. “Esses resultados confirmam que opções sociais e comportamentais refletem na nossa qualidade de vida”, diz ela. “Tudo que o homem faz tem um custo biológico.”

PENHA ROCHA, do Rio de Janeiro